Entwicklung eines
Donor/Akzeptor-Konzeptes
für die
asymmetrische Synthese unsymmetrischer Benzoine
mit Hilfe ThDP-abhängiger Enzyme

Dissertation

zur

Erlangung des Doktorgrades (Dr. rer. nat.)

der

Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät

der

Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

vorgelegt von

Pascal Dünkelmann

aus

Borken (NRW)

Bonn 2004

Angefertigt mit Genehmigung der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

Diese Dissertation ist auf dem Hochschulschriftenserver der ULB Bonn
http://hss.ulb.uni-bonn.de/diss_online elektronisch publiziert

Erscheinungsjahr: 2005

1. Referent: Prof. Dr. Christian Wandrey

2. Referentin: Prof. Dr. Ruth M. Gschwind

Tag der Promotion: 17.12.2004

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Januar 2001 bis März 2004 am Institut für Biotechnologie der Forschungszentrum Jülich GmbH unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. C. Wandrey durchgeführt und von Herrn Prof. Dr. M. Müller fachlich betreut.

Mein besonderer Dank gilt

- Herrn Prof. Dr. C. Wandrey für die Bereitstellung der hervorragenden Arbeitsbedingungen, die persönliche Unterstützung und die Übernahme des Referats,

- Frau Prof. Dr. R. M. Gschwind für die freundliche Übernahme des Korreferats,

- Herrn Prof. Dr. M. Müller für die Formulierung der interessanten Themenstellung, die ausgezeichnete fachliche Betreuung, die stetige Bereitschaft zur Diskussionen und die nicht nur in fachlicher Hinsicht gewährte Rückendeckung,

- Frau A. Kalmua, Frau R. Jansen, Frau K. Braun-May vor allem aber Frau L. Walter für die engagierte Unterstützung im Labor.

Weiterhin bedanken möchte ich mich bei

- Herrn Prof. Dr. A. S. Demir (Middle East Technical University, Ankara, Türkei), Frau PD Dr. M. Pohl, Frau Dr. B. Lingen, Frau Dr. E. Janzen (Institut für Enzymtechnologie, Universität Düsseldorf), Herrn Dr. M. J. McLeish (University of Michigan, USA), Herrn Dr. T. Dünnwald, Frau Dr. D. Kolter-Jung, Frau Dr. A. Cosp, Herrn Dr. T. Stillger, Herrn Dipl.-Ing. R. Feldmann, Herrn Dipl.-Ing. A. Nitsche und Herrn Dipl.-Ing. H.-J. Brandt (Institut für Biotechnologie, Forschungszentrum Jülich) für ihre auf dem Gebiet der ThDP-abhängigen Enzyme geleisteten Arbeiten, die für mich eine profunde Basis und ebenso eine Quelle der Inspiration darstellten. Herrn Dr. T. Dünnwald danke ich darüber hinaus für das Korrekturlesen dieser Arbeit.

- den Mitarbeitern der Infrastruktur und hier vor allem Frau M. Hess, Frau B. Fischermann und Herrn H. Kiehl für ihre Hilfe bei der Überwindung zahlreicher Hürden des beruflichen Alltags.

- den Mitarbeitern der Arbeitsgruppe für Bioorganische Chemie Frau Dipl.-Chem. S. Bode, Frau P. Geilenkirchen, Frau L. Kraus, Herrn Dr. T. Schubert, Herrn Dr. D. Drochner, Herrn Dipl.-Chem S. Eßer, Herrn Dipl.-Chem. W. Hüttel, Herrn Dipl.-

Chem. V. Lorbach, Herrn M. Reimann und Herrn K. Wertz für die gute Arbeitsatmosphäre und so mache Hilfestellung.

- Herrn Dr. M. Nieger (Institut für anorganische Chemie, Universität Bonn) für die schnelle und sorgfältige Durchführung der Röntgen-Kristallstrukturanalysen.

- Herrn Prof. Dr. J.-P. Genêt (Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Paris, Frankreich) und seinen Mitarbeiterinnen Frau Dr. V. Ratovelomanana-Vidal und Frau Dr. C. Mordant für die Möglichkeit meine Fähigkeiten im Bereich der asymmetrischen, organisch-chemischen Synthese im Rahmen eines Praktikums vertiefen zu können.

Der DFG danke ich für die Finanzierung der im Rahmen dieses Projektes durchgeführten Arbeiten (Sonderforschungsbereich 380).

Für Sabine, Mona und meine Eltern

Publikationen aus dieser Arbeit

P. Dünkelmann, D. Kolter-Jung, A. Nitsche, A. S. Demir, P. Siegert, B. Lingen, M. Baumann, M. Pohl, M. Müller, "Development of a Donor-Acceptor Concept for Enzymatic Cross-Coupling Reactions of Aldehydes: The First Asymmetric Cross-Benzoin Condensation",
J. Am. Chem. Soc. **2002**, *124*, 12084-12085.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis

abs.	absolutiert
ALS	Acetolactat-synthase
Ar	Arylrest
BAL	Benzaldehyd-lyase; Wildtyp-Enzym
BFD	Benzoylformiat-decarboxylase; Wildtyp-Enzym
BFD H281A	Benzoylformiat-decarboxylase H281A (Mutante der BFD)
BFD L476Q	Benzoylformiat-decarboxylase L476Q (Mutante der BFD)
BFD M365L-L461S	Benzoylformiat-decarboxylase M365L-L461S (Mutante der BFD)
CD	Zirkular Dichroismus (Circular Dichroism)
DC	Dünnschichtchromatographie
DEPT	Distortionless Enhancement by Polarization Transfer (NMR-Messtechnik)
DMF	Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
DXS	1-Desoxy-*D*-xylulose-5-phosphat-synthase
EC	Enzymklassifizierung (Enzyme Classification)
ee	Enantiomerenüberschuss (Enantiomeric Excess) [%]; Definition: $ee\,[\%] = 100 \cdot [x(R)\text{-}x(S)] / [x(R)+x(S)]$ mit x(*R*), x(*S*) = Stoffmengenanteil des (*R*)- bzw. des (*S*)-Enantiomers
EI	Elektronenstoß (Electron Impact)
FW	Formula Weight (Formelmasse, Molekulargewicht) [$g \cdot mol^{-1}$]
GC	Gaschromatographie
GC-MS	Gaschromatographie-Massenspektrometrie-Kopplung
2-HPP	2-Hydroxy-1-phenyl-propanon
HPLC	Hochleistungs-flüssigfest-chromatograhie (High Performance Liquid Chromatography)
HRMS	Hochauflösende Massenspektrometrie (High Resolution Mass Spectrometry)
J	Kopplungskonstante [Hz]
kat.	katalytisch
KPi	Kaliumphosphat-Gemisch (K_2HPO_4/KH_2PO_4)

LDA	Lithiumdi*iso*propylamid
M	Molare Masse
MS	Massenspektrometrie
m/z	Masse/Ladungs-Verhältnis
NADP	Nicotinamidadenindinucleotidphosphat (oxidierte Form)
NADPH	Nicotinamidadenindinucleotidphosphat (reduzierte Form)
n.b.	nicht bestimmt
NMR	Kernmagnetische Resonanz (Nuclear Magnetic Resonance)
p.A.	Analysenrein (pro analysi), Reinheitsgrad von Chemikalien
PAC	Phenyl-acetyl-carbinol
PDC	Pyruvat-decarboxylase
PhPDC	Phenylpyruvat-decarboxylase
R	Rest
R_f	Retentionskoeffizient
RT	Raumtemperatur
Smp.	Schmelzpunkt
TES	Triethylsilyl
ThDP	Thiamindiphosphat
THF	Tetrahydrofuran
TK	Transketolase
TMS	Trimethylsilyl
UV	Ultraviolett
VIS	Visuell wahrnehmbares Licht, optisches Fenster

Symbolverzeichnis

$[\alpha]_\lambda^T$	Spezifische Drehung [$deg \cdot cm^2 \cdot g^{-1}$] gemessen bei der Temperatur T [°C] und der Wellenlänge λ [nm]
Δ	Erhitzen unter Rückfluss (Refluxieren)
δ	Chemische Verschiebung [ppm]
ε	Molarer Extinktionskoeffizient [$cm^2 \cdot \mu mol^{-1}$]
$[\phi]_\lambda^T$	Molare Drehung [$deg \cdot cm^2 \cdot mol^{-1}$] gemessen bei der Temperatur T [°C] und der Wellenlänge λ [nm]

1. Einleitung

Obwohl zahlreiche Publikationen der letzten Jahre den Eindruck entstehen lassen, einzig die Enantioselektivität sei ein Güte-Kriterium für eine chemische Synthese,[1] bleibt die Chemoselektivität eine besondere Herausforderung für den Chemiker. Dies trifft unter anderem auch auf direkte Kreuzkupplungen zu, bei denen zwei Substrate, welche die gleiche funktionelle Gruppe besitzen, miteinander reagieren (*Abb. 1-1*).[2]

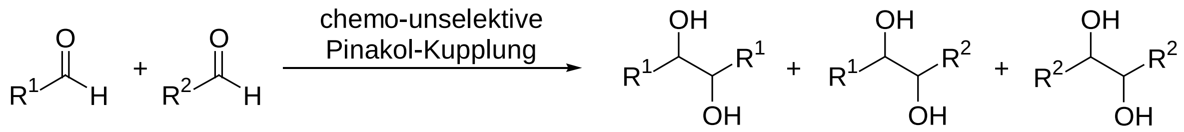


Abb. 1-1: Als Beispiel für eine direkte Kreuzkupplung ist hier die unselektive Pinakol-Kupplung gezeigt, die zehn unterschiedliche Reaktionsprodukte (Eantiomere, Diastereomere und *meso*-Verbindungen) liefern kann.

In den letzten Jahren wurde eine Vielzahl von Untersuchungen veröffentlicht, deren Titel den Begriff der „Kreuzkupplung“ beinhalten.[3] Bei näherem Hinsehen wird allerdings deutlich, dass anstelle von direkten Kreuzkupplungen meist komplizierte Synthesestrategien verfolgt werden, bei denen zunächst ein Reaktionspartner derart verändert wird, dass er nicht mehr mit sich selbst reagieren kann. Typische Beispiele stellen die in *Abbildung 1-2* gezeigten Synthesen dar.[4]

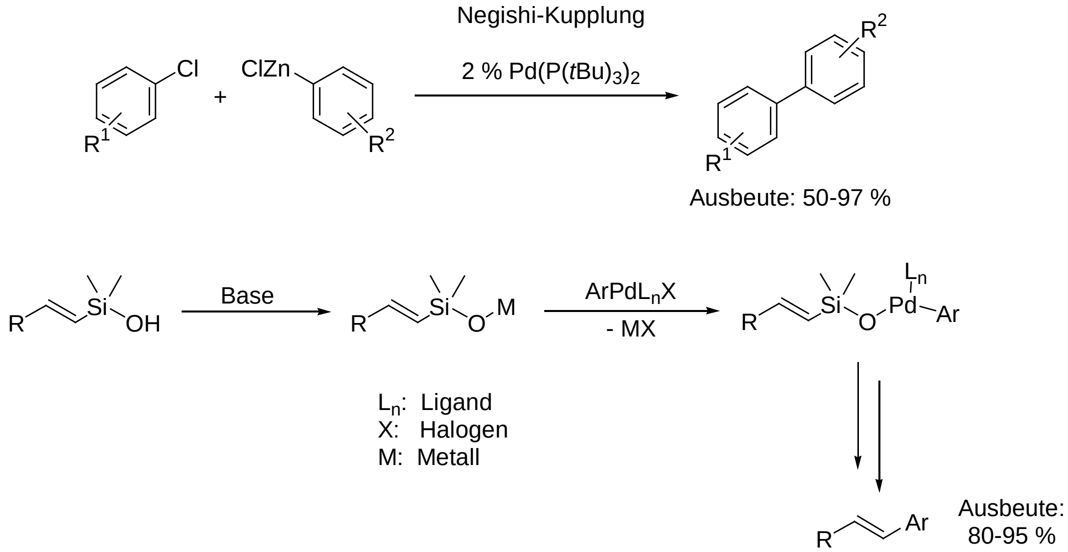


Abb. 1-2: Unter der Bezeichnung "Kreuzkupplung" publizierte Synthesen von Biarylen[4a] und Alkenen.[4b]

Das Ziel dieser Arbeit ist es, ein Konzept zu entwickeln, mit dessen Hilfe sich eine direkte Kreuzkupplungsreaktion so durchführen lässt, dass selektiv ein Produkt generiert wird. Als Reaktionssystem, an welchem sowohl die Fragestellung der Chemoselektivität als auch die Problematik der Enantioselektiviät untersucht werden kann, wurde die durch Thiamin-diphosphat (ThDP)-abhängige Enzyme katalysierte Benzoin-Kondensation gewählt (*Abb. 1-3*). Grundlegende Erkenntnisse über die Ansprüche, die dabei an den Katalysator (das Enzym) und auch an die Substrate gestellt werden, sollen dabei gewonnen werden.

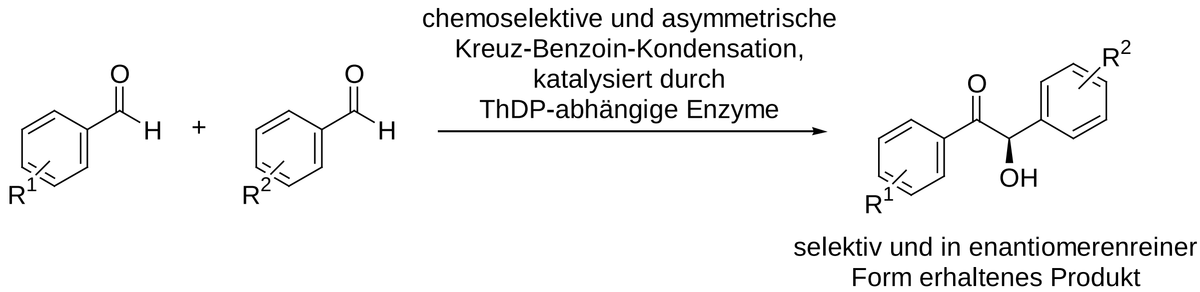


Abb. 1-3: Schematische Darstellung der Zielsetzung des Promotionsvorhabens.

2. Grundlagen

2.1 Historische Einführung

50 Jahre nachdem *F. Wöhler und J. Liebig* erstmalig die Synthese von Benzoin beschrieben,[5] wurden von *E. Fischer* im Jahr 1882 seine Ergebnisse zur ersten Darstellung eines gemischten oder unsymmetrischen Benzoins veröffentlicht.[6,7] Durch Umsetzung von Benzaldehyd und Furfural unter den Bedingungen der Cyanid-katalysierten Benzoin-Kondensation konnte er neben kleinen Mengen der symmetrischen Produkte Benzoin und Furoin als Hauptprodukt die von ihm als Benzfuroin bezeichnete Substanz erhalten. Bei dieser handelte es sich vermutlich um eines der beiden möglichen Isomere des unsymmetrischen Benzoins oder aber um ein Gemisch beider Verbindungen (*Abb. 2-1*).

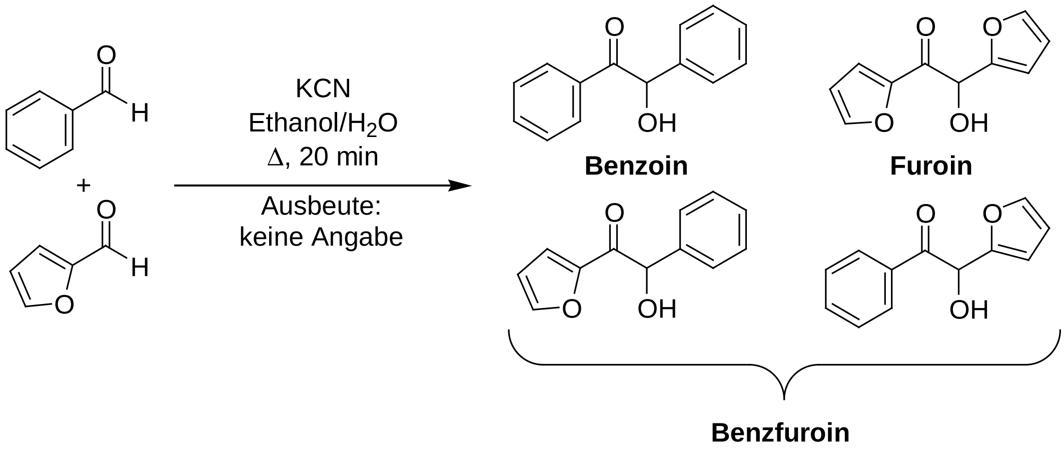
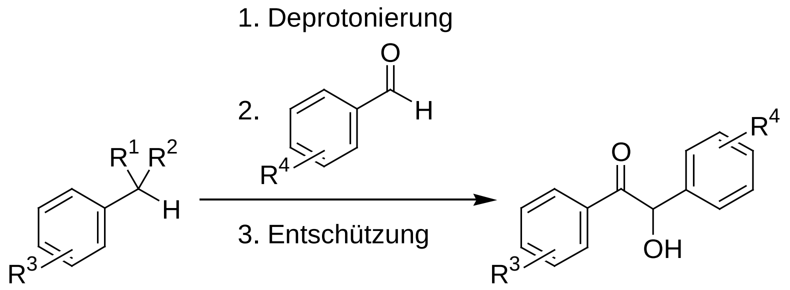


Abb. 2-1: Erste publizierte Kreuz-Benzoin-Kondensation nach *E. Fischer*.[7]

Zu Beginn des 20. Jahrhunderts wurde von *H. Staudinger*, nach ersten Überlegungen zum Einfluss der Substituenten am aromatischen Ring der Aldehyde auf deren Reaktionsverhalten, erstmals ein gemischtes Benzoin selektiv synthetisiert.[8] Entgegen seiner Vorhersage entstand bei der Reaktion zwischen Benzaldehyd und 4-(Dimethylamino)-benzaldehyd nicht das 4'-(Dimethyl-amino)-benzoin sondern das isomere 4-(Dimethyl-amino)-benzoin, was allerdings erst Jahre später festgestellt wurde.[9] Dies ist symptomatisch für viele Untersuchungen, die im Zusammenhang mit der Darstellung von unsymmetrischen Benzoinen veröffentlicht wurden und bei denen es immer wieder zu falschen Zuordnungen und Fehlinterpretationen gekommen ist.[10] Dennoch blieb die Kreuz-Benzoin-Kondensation bis 1950 die am intensivsten untersuchte Methode zur Darstellung dieser Substanzklasse, wohl weil sich die alternativen Synthesestrategien meist nur zur Synthese einzelner

gemischter Benzoine eigneten.[11] Nach mehreren Jahrzehnten, in denen es praktisch keine Neuerungen auf diesem Gebiet gab, wurde in den siebziger Jahren des letzten Jahrhunderts ein neues Interesse an den gemischten Benzoinen entfacht. Ausschlaggebend war die Entwicklung von Darstellungsmethoden für geschützte Cyanhydrine[12] und andere Acyl-Anion-Äquivalente,[13] da sich Benzoine mit Hilfe dieser Verbindungen hochselektiv und in guten Ausbeuten erhalten lassen (*Abb. 2-2*).[14]



Acyl-Anion-Äquivalent

gemischtes Benzoin

[14b] R^1 = $(CH_3)_3SiO$; R^2 = CN
[14c] R^1 = C_6H_5COO; R^2 = CN
[14d] R^1, R^2 = $SCH_2CH_2CH_2S$

$R^3 \neq R^4$

Abb. 2-2: Schematische Darstellung der selektiven Synthese von gemischten Benzoinen ausgehend von Acyl-Anion-Äquivalenten.

Verwendung fanden die auf diese Weise selektiv erhältlichen gemischten Benzoine als Auxiliare bei der chemischen Synthese[15] und als Bausteine für die Darstellung biologisch aktiver Substanzen.[16]

Die sehr wenigen in der Literatur beschriebenen asymmetrischen, chemischen Darstellungen von gemischten Benzoinen beruhen auf der Umsetzung eines enantiomerenreinen, geschützten Cyanhydrins als Acyl-Anion-Äquivalent mit einem Grignard-Reagenz[17] oder der Umsetzung von α-Silyl-Aryl-Ketonen mit einem Benzaldehyd-Derivat in der Gegenwart eines chiralen Metall-Phosphits.[18] Daneben wurden einige mikrobielle Reduktionen von unsymmetrischen Benzilen veröffentlicht, die das Produkt aber entweder mit niedriger Selektivität[19] oder aber mit niedrigem *ee*-Wert[20] liefern. Asymmetrische Varianten der Kreuz-Benzoin-Kondensation wurden bislang nicht beschrieben.[21]

2.2 Chemische Methoden zur Synthese unsymmetrischer Benzoine

2.2.2 Die Kreuz-Benzoin-Kondensation

Das bereits mit der ersten Veröffentlichung zur Kreuz-Benzoin-Kondensation beschriebene Phänomen,[7] dass die vier möglichen Reaktionsprodukte nicht immer in äquivalenten Mengen gebildet werden, sowie die Tatsache, dass sich nicht alle aromatischen Aldehyde zu symmetrischen Benzoinen umsetzen lassen,[8] waren der Auslöser für zahlreiche Untersuchungen zum Einfluss der Eigenschaften der Substrate auf den Verlauf dieser Reaktion. Von *H. Staudinger* und später unter anderem von *J. S. Buck und W. S. Ide* wurde erkannt, dass es die elektronischen Eigenschaften der Substituenten am aromatischen Ring sind, welche die Reaktivität der Aldehyd-Funktion bedingen.[8,22]

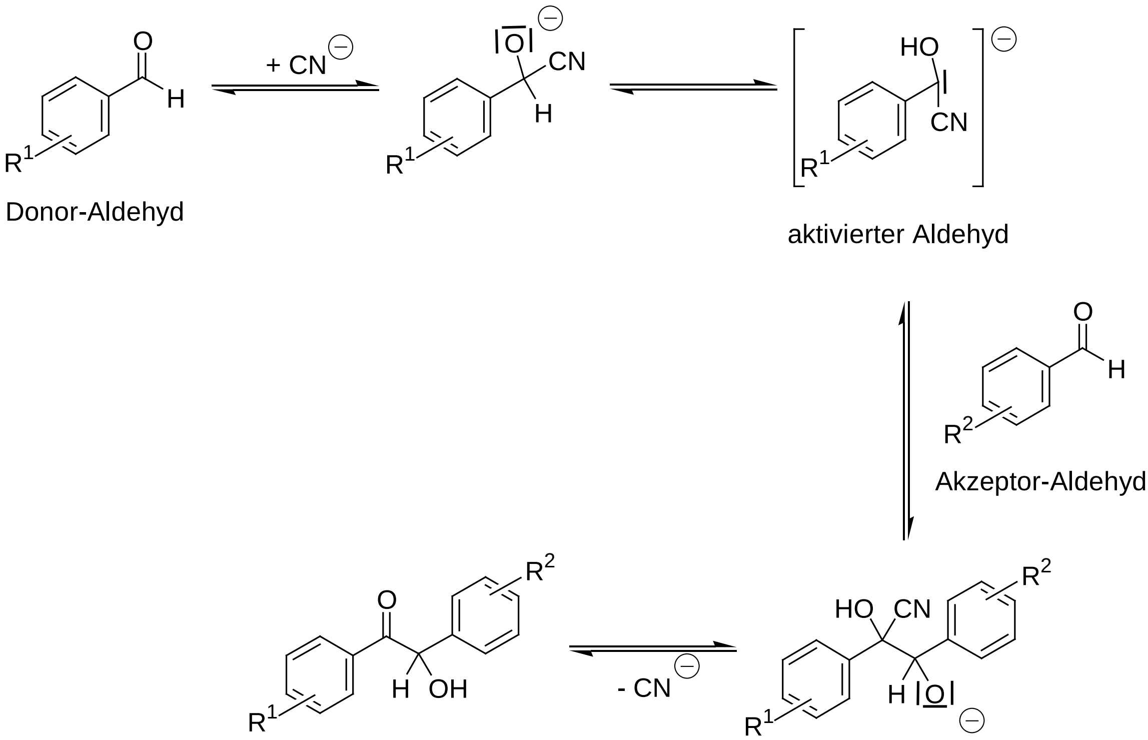
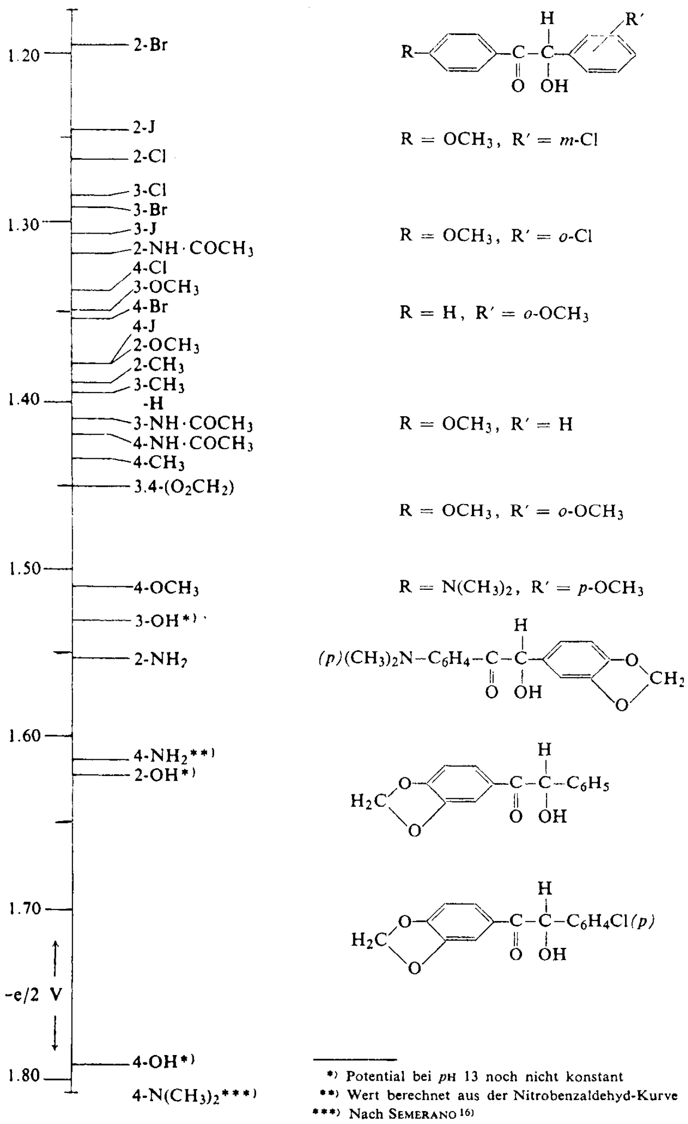


Abb 2-3.: Mechanismus der Benzoin-Kondensation.[25] Schlüsselschritt ist die Umpolung des Carbonyl-Kohlenstoffatoms des Donor-Aldehyds.

Da beide Forschergruppen jedoch einen nicht korrekten Reaktions-Mechanismus zugrunde legten, konnten sie zwar zahlreiche gemischte Benzoine selektiv erhalten, postulierten für verschiedene Verbindungen aber den Erhalt des falschen Isomers. Eine Richtigstellung dieser Ergebnisse wurde dadurch erschwert, dass es bei den zur Aufklärung der Strukturen durch-

geführten Derivatisierungen teilweise zu Umlagerungen kam, so dass letztlich wiederum auf die Entstehung des anderen Isomers geschlossen wurde.[23]

Die Betrachtung der Reduktionspotentiale der eingesetzten Substrate ermöglichte dann erstmals eine quantifizierbare Beurteilung ihres Donor/Akzeptor-Verhaltens (*Tab. 2-1*).[24] Bei diesen Untersuchungen erfolgte eine Berücksichtigung des von *A. J. Lapworth* 1903 korrekt postulierten Reaktions-Mechanismus der Benzoin-Kondensation (*Abb. 2-3*).[25] Als Schlüsselkriterium für das Reaktionsverhalten der Aldehyde wurde dabei deren Befähigung zur Addition eines Cyanid-Ions etabliert.[24c-d]



Tab. 2-1 : Tabelle der Reduktionspotentiale aromatischer Aldehyde. Die rechts abgebildeten Isomere der gemischten Benzoine konnten mit Hilfe der Tabelle selektiv erhalten werden.[24c-d] Die Abbildung entstammt der Veröffentlichung Ref. 24d.

Demnach reagieren Benzaldehyd-Derivate, deren Carbonyl-Funktion ein stark negatives Reduktionspotential und damit eine hohe Elektronendichte besitzt, vornehmlich als Donoren, obwohl die hohe Elektronendichte die Addition eines Cyanid-Ions erschwert. Der Grund dafür ist, dass es sich bei dem nucleophilen Angriff des Carbanions auf das Kohlenstoff-Atom der Carbonyl-Funktion des zweiten Aldehyd-Moleküls um den geschwindigkeits-bestimmenden Schritt der Benzoin-Kondensation handelt. Dieser wird durch eine hohe Elektronendichte des Carbanions unterstützt.[24d] Unter Berücksichtigung der Reduktions-potentiale lässt sich so häufig selektiv eines der beiden möglichen Isomere des gemischten Benzoins erhalten. In vielen Fällen muss allerdings die Entstehung erheblicher Mengen der symmetrischen Benzoine in Kauf genommen werden. Vermutlich deshalb erfolgten nach den soeben beschriebenen Arbeiten keine weiteren Untersuchungen, die sich mit den Ursachen der Selektivität bei dieser Reaktion befassen. Dabei sind Zweifel an dem beschriebenen Sachverhalt durchaus angebracht, denn in der Literatur finden sich zahlreiche Beispiele für Umlagerungen von gemischten Benzoinen in ihre isomere Form.[15c,16e,26] Als Ursache für die selektive Entstehung eines gemischten Benzoins kommt also auch eine *in situ*-Isomerisierung infrage (*Abb. 2-4*).

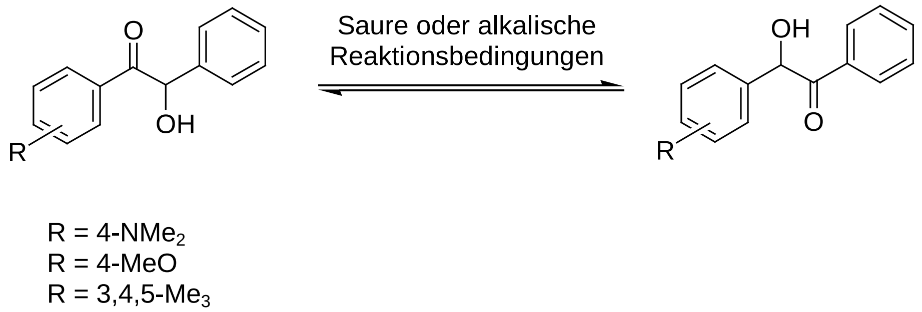


Abb. 2-4 : Beispiele für die Isomerisierung von gemischten Benzoinen in das andere Konstitutionsisomer.[26]

Thiamin (Vitamin B_1), Thiazolium-Salze oder Salze ähnlicher heterocyclischer Verbindungen fanden als Katalysatoren bei der Kreuz-Benzoin-Kondensation, wie sie bei der Synthese von symmetrischen Benzoinen in racemischer[27] und asymmetrischer[28] Form vielfach mit großem Erfolg eingesetzt werden,[29] bislang kaum Verwendung. Das einzige Beispiel stammt von *A. Miyashita et al.* (*Abb. 2-5*).[30] Der Katalysezyklus verläuft analog zum Breslow-Mechanismus der Cyanid-katalysierten Kondensation über eine Umpolung.[27b,31] Derartige, teilweise chemoselektive C-C-Bindungs-Knüpfungen zwischen zwei aliphatischen oder

einem aromatischen und einem aliphatischen Aldehyd sind bereits mehrfach beschrieben worden.[32]

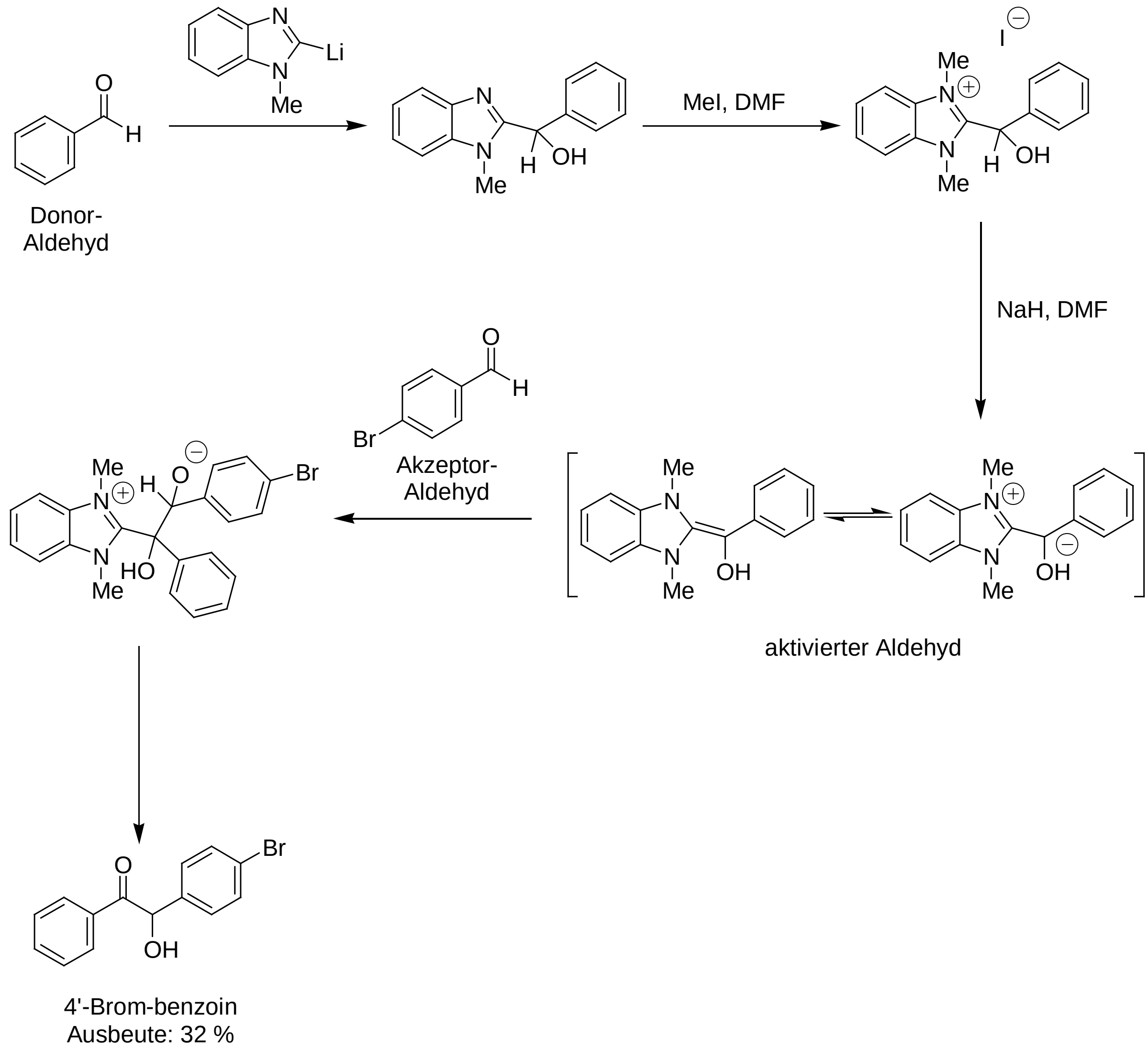


Abb. 2-5: Synthese von 4'-Brom-benzoin nach *A. Miyashita et al.*.[30]

2.2.3 Alternative chemische Methoden

Im Folgenden werden ausschließlich Methoden zur Gewinnung unsymmetrischer Benzoine beschrieben, deren Potential über die Darstellung einzelner Verbindungen hinausgeht.

Umsetzung von Acyl-Anion-Äquivalenten mit aromatischen Aldehyden

Aufgrund ihrer zwar technisch aufwendigen aber einfachen Realisierung und aufgrund der prinzipiellen Möglichkeit, beide Isomere eines gemischten Benzoins damit zu synthetisieren,

stellen diese Methoden die am eingehensten untersuchte Gruppe von Synthese-Verfahren dar.[12,13,14] Insbesondere die Methode der Umsetzung von geschützten Cyanhydrinen mit Benzaldehyden in Gegenwart von LDA ist weit verbreitet (*Abb. 2-2*).[14b-c,15e,16a-b]

Eine Neuerung ist das von *J. S. Johnson et al.* publizierte Verfahren, bei dem ein α-Silyl-Aryl-Keton das Acyl-Anion-Äquivalent repräsentiert. Die anschließende Kupplung dieser Verbindung mit einem aromatischen Aldehyd kann durch KCN katalysiert werden.[33] Mittels chiraler Metall-Phosphite als Nucleophil lässt sich die Reaktion asymmetrisch durchführen (*Abb. 2-6*).[18] Mit dem in der Abbildung gezeigten (*S*,*S*)-Lithium-tetra-(2-fluorphenyl)-TADDOL-Phosphit wurden Ausbeuten von bis zu 87 % und Enantiomerenüberschüsse von bis zu 91 % erzielt.

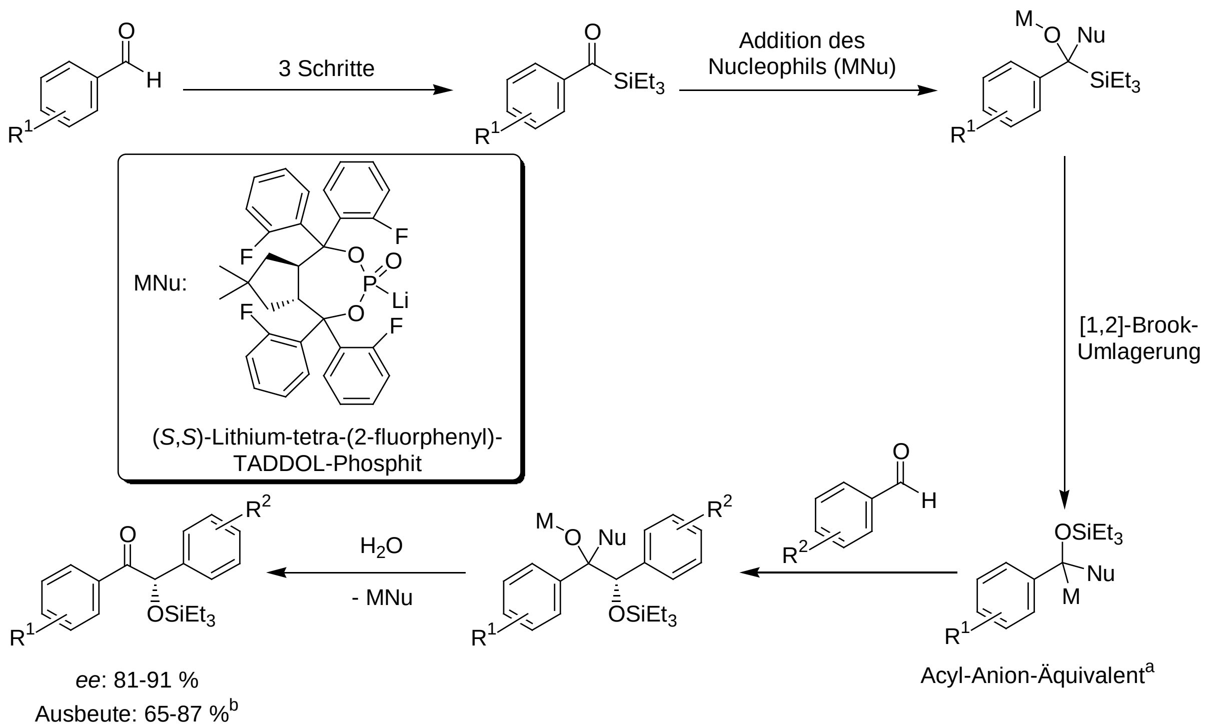


Abb. 2-6: Asymmetrische Synthese von TES-geschützten, gemischten Benzoinen nach *J. S. Johnson et al.*.[18] [a]Zur absoluten Konfiguration des Acyl-Anion-Äquivalents machen die Autoren keine Angabe. [b]Die angegebenen Ausbeuten schließen die Darstellung der α-Silyl-Ketone *nicht* mit ein.

Aufgrund der milden Bedingungen ermöglicht diese Methode die Darstellung von verschiedenen Isomeren der gemischten Benzoine, die mit anderen Methoden bislang nicht zugänglich waren.

Reaktion von Cyanhydrinen mit Grignard-Reagenzien

Wegen der problematischen Darstellung und der hohen Empfindlichkeit von Grignard-Reagenzien wird dieses Verfahren fast nur noch zur asymmetrischen Darstellung von unsymmetrischen Benzoinen angewandt (*Abb. 2-7*).[17,34]

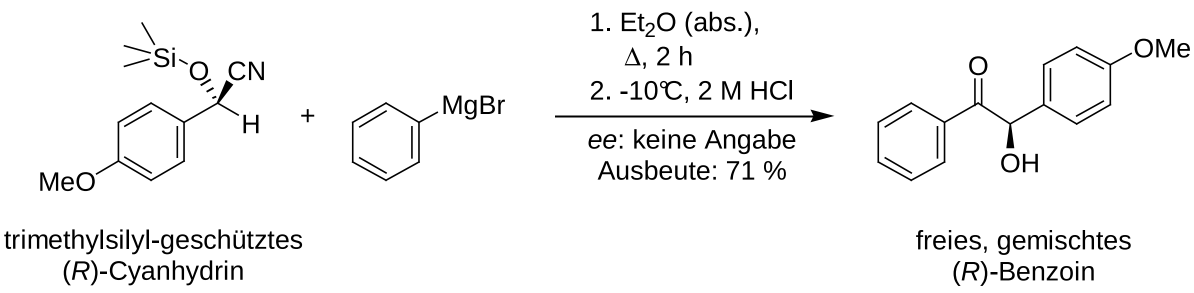


Abb. 2-7: Asymmetrische, chemische Synthese eines gemischten Benzoins.[17a]

Die dazu erforderlichen enantiomerenreinen Cyanhydrine können auf chemischem Weg[35] oder durch eine enzymatisch katalysierte Umsetzung[36] erhalten werden (*Abb. 2-8*).

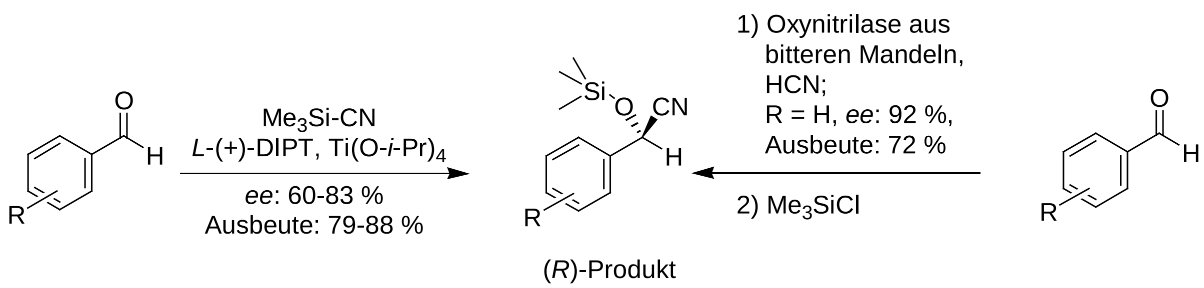


Abb. 2-8: Asymmetrische Synthese von trimethylsilyl-geschützten Cyanhydrinen.[35,36]

Ti(III)-katalysierte radikalische Kupplung von aromatischen Aldehyden

Eine Synthese mit radikalischem Mechanismus repräsentiert das Verfahren, dass von *A. Clerici und O. Porta* entwickelt wurde.[37] Hierbei wird ein Ti(III)-Reagenz genutzt, um ein Acyl-Radikal-Äquivalent zu erzeugen. Dieses reagiert dann mit einem Benzaldehyd-Derivat (*Abb. 2-9*). Nachteilig bei diesem Verfahren ist zum einen, dass als Substrate kommerziell nicht erhältliche Benzoyl-cyanide eingesetzt werden. Zudem liegen die Ausbeuten bei maximal 50 %.

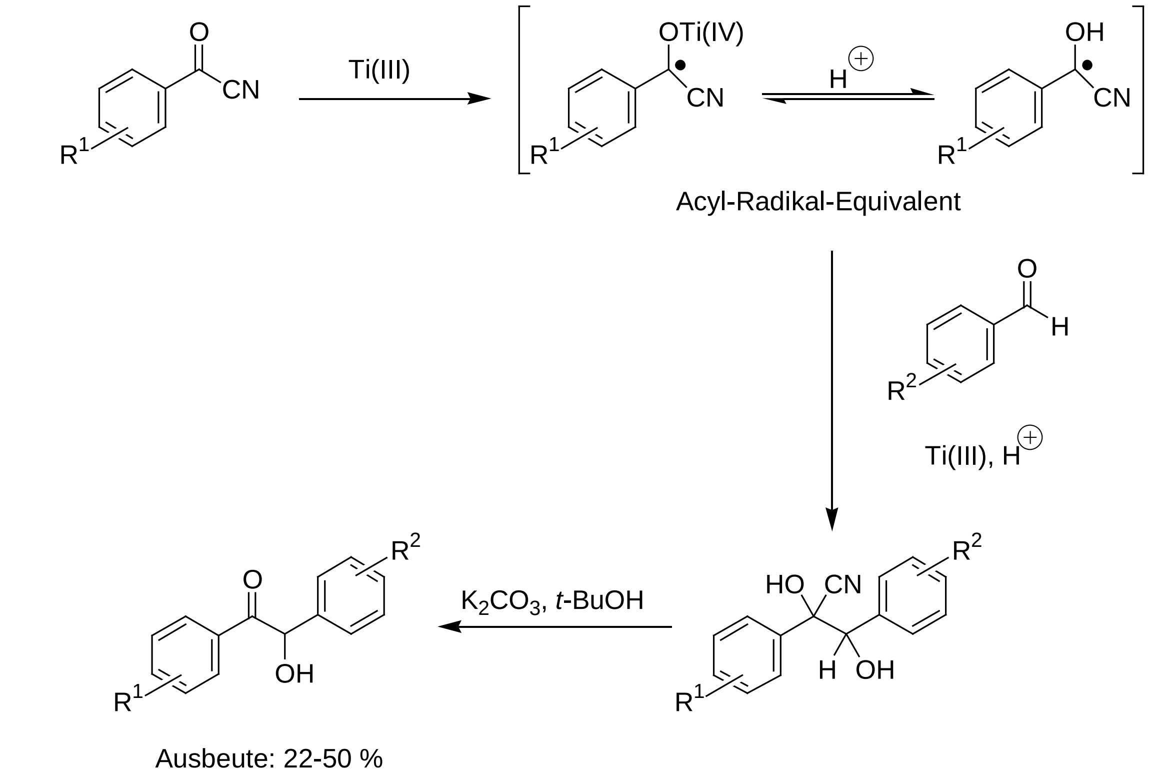


Abb. 2-9: Synthese von gemischten Benzoinen nach einem radikalischen Mechanismus.[37]

Dennoch ist diese Methode erwähnenswert, da den publizierten Ergebnissen zufolge auch die Isomere einiger gemischter Benzoine erhalten werden können, deren Darstellung mit anderen Methoden schwierig ist.

Umsetzung von Phenylglyoxal-Derivaten

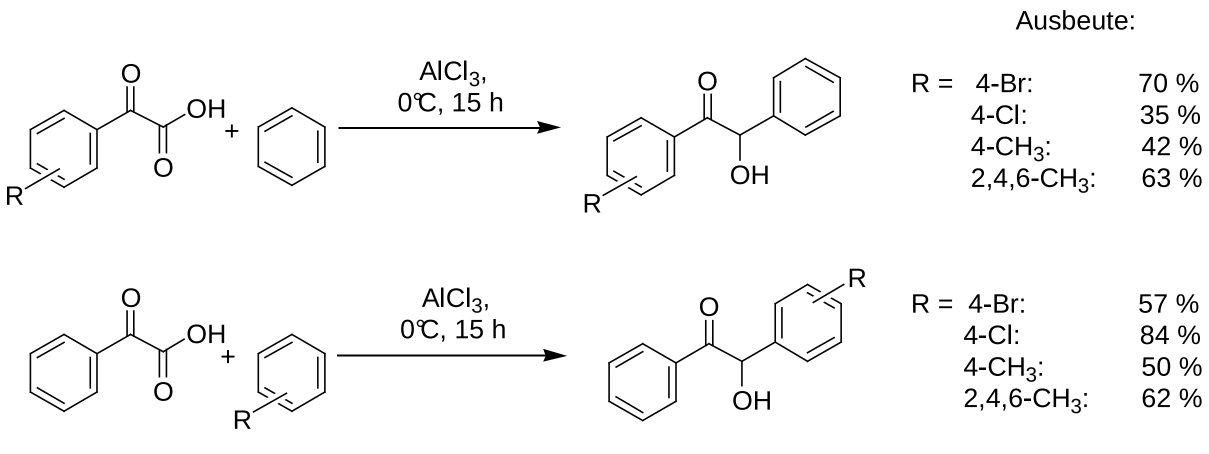
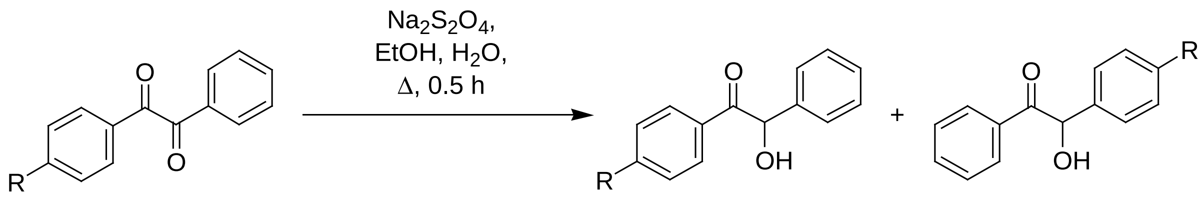


Abb. 2-10: Synthese beider Isomere von gemischten Benzoinen durch Umsetzung von Phenylglyoxalen mit Benzen-Derivaten.[38b]

Eine Synthese, deren Nachteil ebenfalls darin besteht, dass kommerziell nicht-erhältliche Substrate eingesetzt werden müssen, ist die Umsetzung von Phenylglyoxalen mit Benzen bzw. Benzen-Derivaten in Gegenwart von Aluminiumchlorid (*Abb. 2-10*).[16d,38] Es handelt sich hierbei um das älteste bekannte Verfahren mit dem es möglich ist beide Isomere verschiedener unsymmetrischer Benzoine selektiv zu erhalten.[16d,38]

Reduktion von Benzil-Derivaten

Aufgrund ihrer sehr einfachen Durchführbarkeit sei als Synthesemethode für unsymmetrische Benzoine weiterhin die Reduktion von unsymmetrischen Benzilen genannt.[39] Die Reduktion erfolgt dabei durch Natriumdithionit. Entgegen der Aussagen der ersten Untersuchung[39a] erfolgt die Reduktion aber nicht selektiv zu Gunsten eines Isomers. Trotzdem die elektronischen Eigenschaften der Substituenten das Verhältnis, in dem die beiden Produkte gebildet werden, beeinflussen, werden keine hohen Selektivitäten erreicht (*Abb. 2-11*).[39b] Diese Methode hat den Nachteil, dass ein Zugang zu den entsprechenden, unsymmetrischen Benzil-Derivaten gegeben sein muss.



	Ausbeute [%]		
R = Cl	40	:	60[a]
CH_3	60	:	40[a]
OCH_3	63	:	37[a]
OH	73	:	27[a]

Abb. 2-11: Synthese unsymmetrischer Benzoine durch Reduktion von Benzil-Derivaten.[39b]
[a] Die Autoren geben eine quantitative Ausbeute für alle vier Umsetzungen an.

Generierung eines aktivierten Aldehyds durch Cyanid-katalysierte Spaltung von Benzilen

Bereits 1883 wurde berichtet, dass sich Benzile in einer Cyanid-katalysierten Reaktion spalten lassen.[40] *J. P. Kuebrich und R. L. Schowen* zeigten, dass sich die intermediär entstehende aktivierte Spezies, ein Benzoyl-geschütztes Cyanhydrin mit einem Aldehyd kuppeln lässt.[41] Von *A. S. Demir und Ö. Reis* wurde hierauf aufbauend die Gewinnung von unsymmetrischen

Benzoinen eingehend untersucht. Eine große Anzahl Benzoyl-geschützter, racemischer, gemischter Benzoin-Derivate konnte so mit guten bis exzellenten Ausbeuten dargestellt werden (*Abb. 2-12*).[42]

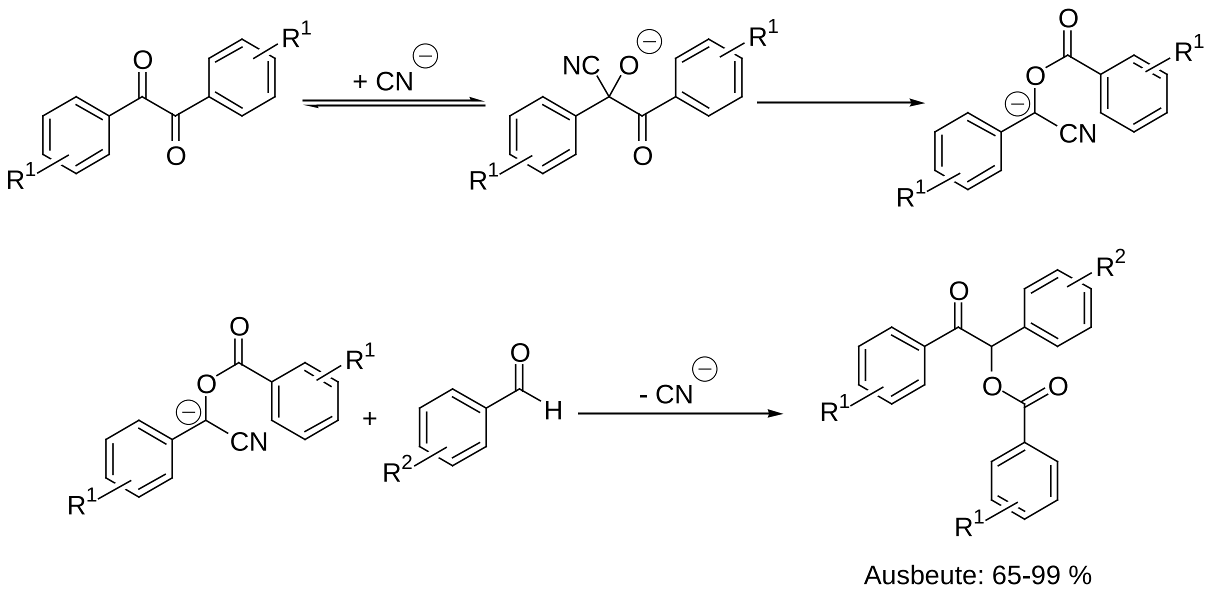


Abb. 2-12: Synthese Benzoyl-geschützter, racemischer, gemischter Benzoine durch Cyanid-katalysierte Spaltung von Benzilen.[41,42]

2.3 Darstellung symmetrischer und unsymmetrischer Benzoine mit biologischen Methoden

Nachfolgend werden die bislang einzigen drei biologischen Methoden beschrieben, die sich zur asymmetrischen Darstellung von Benzoinen im präparativen Maßstab eignen.

2.3.1 Asymmetrische Reduktion von Benzilen zu Benzoinen

Bei diesem ältesten bekannten biologischen Verfahren zur (asymmetrischen) Generierung von Benzoinen finden fast ausschließlich Ganzzell-Transformationen Verwendung.[43] Die erste über das Phänomenologische hinausgehende Untersuchung stammt von *M. Imuta und H. Ziffern*,[19c] die symmetrische und gemischte (*S*)-Benzoine mit Hilfe des Mikroorganismus *Cryptococcus macerans* erhalten konnten. Es werden selektiv die unsymmetrischen Benzoine gebildet, bei denen sich die Carbonyl-Funktion am substituierten Ring befindet. Die erzielten Ausbeuten und auch die erzielten Enantiomerenüberschüsse sind allerdings niedrig. Dies wird

durch Enzymaktivitäten des Organismus verursacht, die eine Epimerisierung zu den entsprechenden (*R*)-Benzoinen sowie eine Reduktion der (*R*)-Benzoine zu den (*R*,*R*)-Hydrobenzoinen hervorrufen (*Abb. 2-13*). Dieses Phänomen wird auch von Gruppen, die andere Mikroorganismen untersucht haben, beschrieben.[44] Dabei ist ungeklärt, ob alle drei Reaktionen auf eines oder auf mehrere Enzyme zurückzuführen sind.

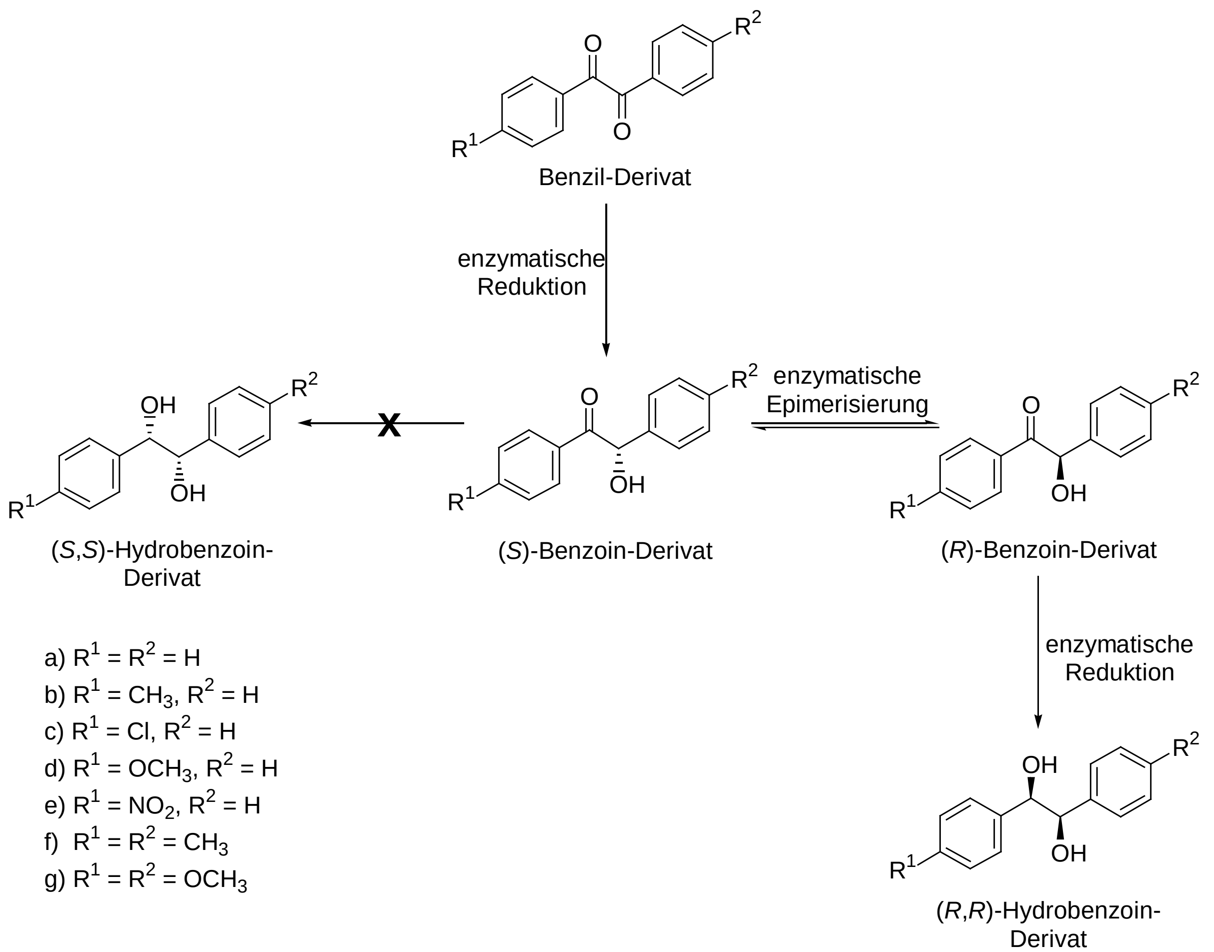
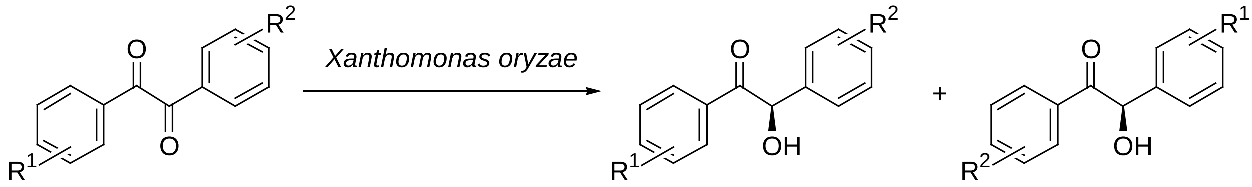


Abb. 2-13: Bei der Benzil-Reduktion mit *Cryptococcus macerans* werden die entstehenden (*S*)-Benzoine direkt zu (*R*,*R*)-Hydrobenzoinen umgesetzt.[19c]

Ohne Folge- oder Nebenreaktionen werden (*R*)-Benzoine erhalten, wenn zur Reduktionen die Mikroorganismen *Saccharomyces cerevisiae*,[20] *Xanthomonas oryzae*[19a,b] oder *Bacillus cereus*[45] eingesetzt werden. Entsprechend neuerer Untersuchungen[20b] wird bei Verwendung von *S. cerevisiae* selektiv eines der beiden möglichen Produkt-Isomere gebildet. Dies stellt einen erheblichen Vorteil gegenüber den Ganzzell-Transformationen mit *X. oryzae* dar, bei denen die gemischten (*R*)-Benzoine mit einer Ausnahme als Gemische der beiden

Konstitutionsisomere anfallen (*Abb. 2-14*).[19a,b] Die Transformationen mit *X. oryzae* liefern das Produkt allerdings mit einem deutlich besseren Enantiomerenüberschuss.



		Isomerenverhältnis
$R^1 = R^2 = H$	*ee*: >99 %	
R^1 = *p*-CH3, R^2 = H	*ee*: 99 %	75 : 25
R^1 = *p*-OCH3, R^2 = H	*ee*: n. b.	62 : 38
R^1 = *p*-Cl, R^2 = H	*ee*: n. b.	n. b.
R^1 = *o*-CH3, R^2 = H	*ee*: 94 %	0 : 100

Abb. 2-14: Reduktion von Benzil und unsymmetrischen Benzil-Derivaten mit *X. oryzae*.[19a,b]

Benzil-Reduktionen mittels verschiedener Stämme von *B. cereus* wurden sowohl fermentativ mit ganzen Zellen als auch mit dem aus dem Mikroorganismus isoliertem Enzym durchgeführt.[45] Die Charakterisierung der isolierten Benzil-reduktase, die (*S*)-konfigurierte Benzoine mit sehr guter Enantiomerenreinheit generiert, ergab, dass es sich um ein NADPH-abhängiges Enzym der SDR[46]-Familie handelt.

2.3.2 Enantiomerenreine Benzoine durch enzymatische Benzoin-Kondensation

Die effizienteste biologische Methode symmetrische (*R*)-Benzoine zu synthetisieren ist die enzymatische Benzoin-Kondensation mit Hilfe von Benzoylformiat-decarboxylase (BFD; E.C. 4.1.1.7) oder Benzaldehyd-lyase (BAL; E.C. 4.1.2.38). Beide Enzyme sind Thiamindiphosphat (ThDP)-abhängig und katalysieren die asymmetrische C-C-Bindungs-knüpfung (Ligase-Aktivität) zwischen zwei aromatischen Aldehyden. Die Ligase-Aktivität der BFD, isoliert aus *Pseudomonas putida* und *Acinetobacter calcoaceticus*, deren Hauptaktivität die Decarboxylierung von 1-Keto-carbonsäuren ist, wurde erstmals 1992 beschrieben.[47] Dass sich unter Verwendung dieses Enzyms auch (*R*)-Benzoin mittels einer enzymatischen Benzoin-Kondensation erhalten lässt, wurde 1998 zum ersten mal erwähnt.[48]

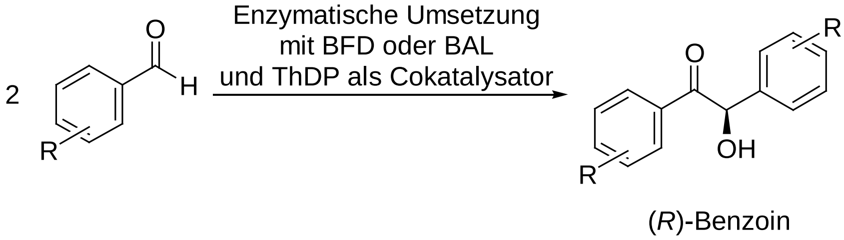


Abb. 2-15: Asymmetrische, enzymatische Synthese symmetrischer Benzoine mit BFD[51a] oder BAL.[51b]

BAL, isoliert aus *Pseudomonas fluorescens*, wurde 1989 als Enzym identifiziert, welches die Acyloin-Bindung von (*R*)-Benzoin zu spalten vermag (Lyase-Aktivität).[49] Untersuchungen zur Carboligation von zwei Molekülen eines Benzaldehyd-Derivats zum entsprechenden (*R*)-Benzoin wurden 2001 publiziert.[50] Beide Enzyme setzen eine hohe Bandbreite von aromatischen Aldehyden mit sehr guten Ausbeuten und exzellenten Enantiomerenüberschüssen zu den entsprechenden (*R*)-Benzoinen um (*Abb. 2-15*).[51] BAL besitzt gegenüber BFD neben einer höheren Ligase-Aktivität vor allem den Vorteil, dass sich mit diesem Enzym auch *ortho*-substituierte Benzaldehyde umsetzen lassen.

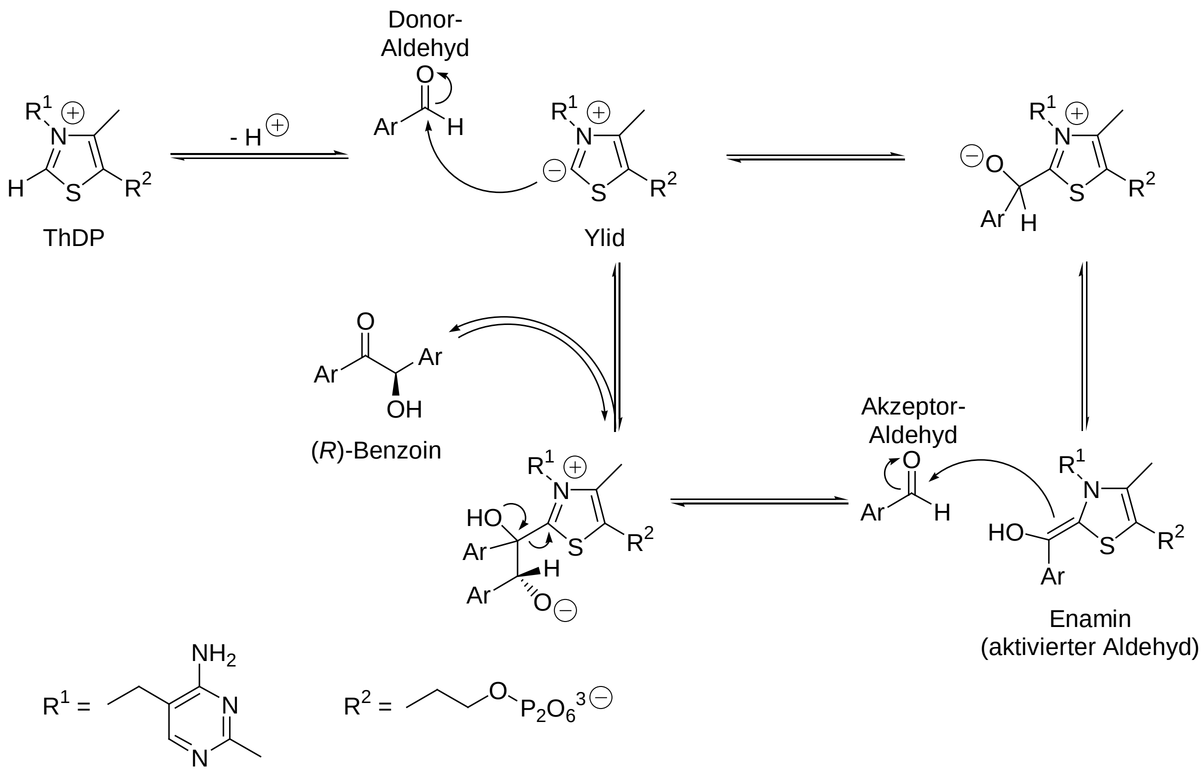


Abb. 2-16: Mechanismus der enzymatischen ThDP-katalysierten Benzoin-Kondensation.[52]

Der Mechanismus dieser C-C-Bindungsknüpfung, welcher für BFD gesichert ist und für BAL postuliert wird, entspricht dem der durch Thiazolium-Salze katalysierten chemischen Benzoin-Kondensation.[52] Das ThDP-Molekül wird, unterstützt durch Aminosäuren im Active site des Enzyms, intramolekular zum Ylid deprotoniert. Nucleophile Addition eines ersten Aldehyd-Moleküls (Donor-Aldehyd) durch dieses Ylid und erneute Deprotonierung liefert ein Enamin (sog. aktivierter Aldehyd), welches ein zweites Aldehyd-Molekül (Akzeptor-Aldehyd) angreift. Durch Spaltung des entstandenen Intermediats in (*R*)-Benzoin und das Ylid wird der katalytische Zyklus geschlossen (*Abb. 2-16*). Alle Teilschritte sind Gleichgewichtsreaktionen.

2.3.3 Enantiomerenreine Benzoine durch Racematspaltung oder Deracemisierung

Die weit verbreitete Methode der kinetischen Racematspaltung von Estern bzw. Alkoholen mittels einer Lipase oder Esterase[53] zur Darstellung enantiomerenreiner Moleküle ist auch in Hinblick auf die Gewinnung von (*R*)- bzw. (*S*)-Benzoin untersucht worden. *A. S. Demir et al.* beschreiben die stereoselektive Deacetylierung von acetyliertem, racemischen Benzoin zum (*R*)-Benzoin in einer Ganzzell-Transformation mit dem Organismus *Rhizopus oryzae*. Das Produkt wird hierbei mit einer Ausbeute von 36 % und einem *ee*-Wert von 70 % erhalten.[54] Bessere Ergebnisse liefert die stereoselektive Acetylierung von racemischem Benzoin mit Vinylacetat unter Verwendung der kommerziell erhältlichen TL® Lipase, die in THF als Lösungsmittel mit einer Ausbeute von bis zu 50 % und einer Enantiomerenreinheit von > 99 % durchgeführt wurde (*Abb. 2-17*).[55]

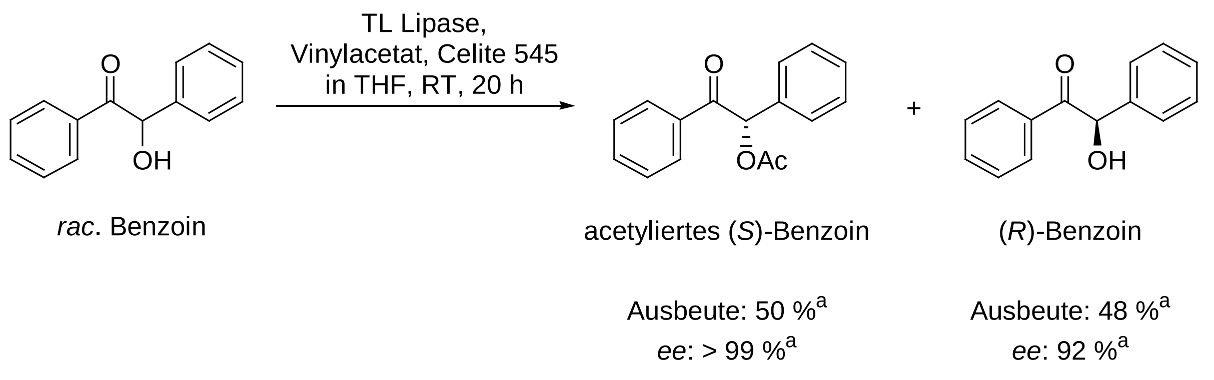


Abb. 2-17: Kinetische Racematspaltung mittels TL® Lipase.[55] [a]Diese Ergebnisse sind mit der Racematspaltung alleine nicht erklärbar. Die Autoren gehen hierauf leider nicht weiter ein.

Eine Racematspaltung durch C-C-Bindungsspaltung ist mit Hilfe von Benzaldehyd-lyase möglich,[50] da das Enzym bezüglich (*R*)-konfigurierter Benzoin sowohl eine Ligase- als auch eine Lyase-Aktivität besitzt. Dazu wird einem Reaktionsgemisch, das racemisches Benzoin und BAL enthält, im Überschuss ein aliphatischer Aldehyd zugefügt, der von dem Enzym selektiv als Akzeptor umgesetzt wird. Der durch die Spaltung des (*R*)-Benzoins entstehende Benzaldehyd wird mit diesem Akzeptor umgesetzt, während das (*S*)-Benzoin unverändert bleibt (*Abb. 2-18*).

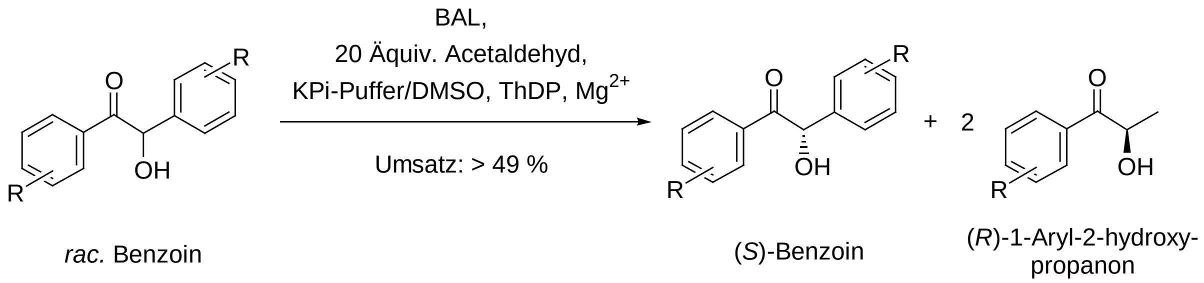


Abb. 2-18: Kinetische Racematspaltung durch C-C-Bindungsspaltung mittels BAL.[50]

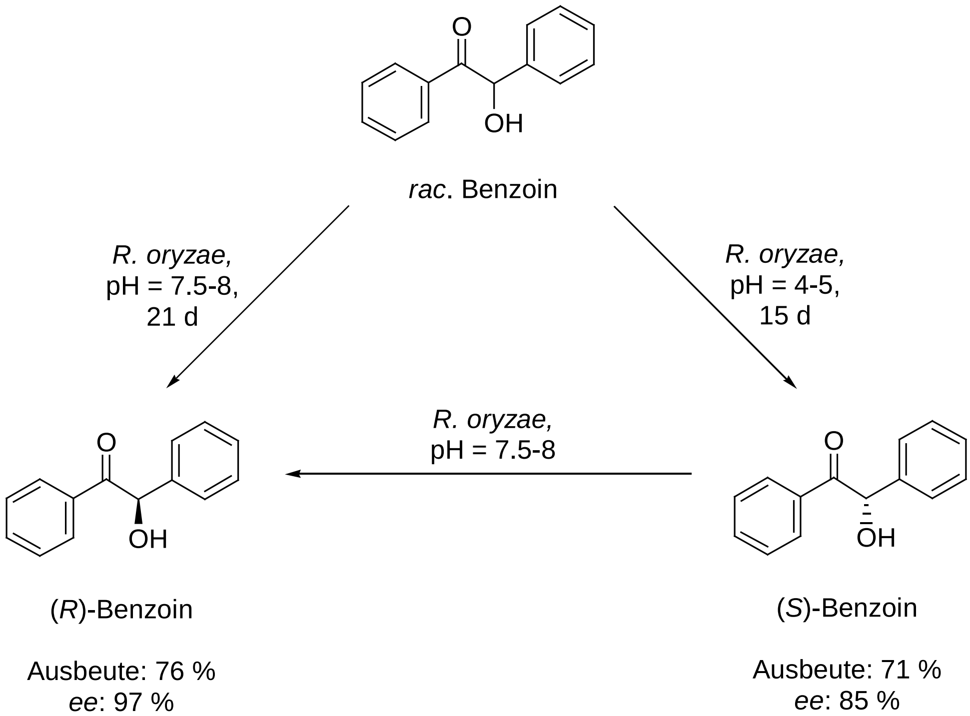


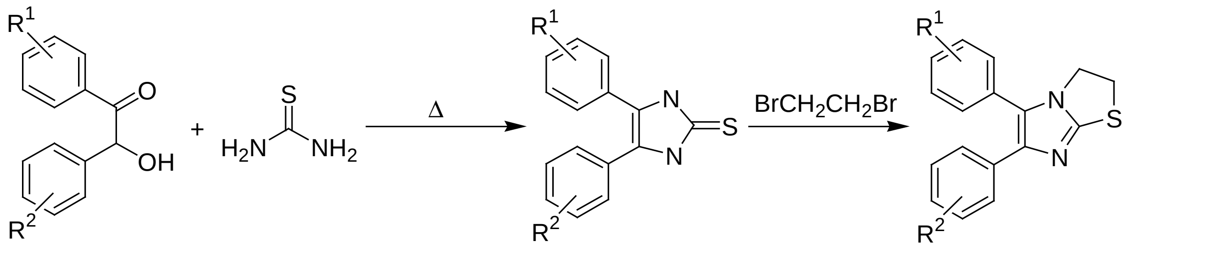
Abb. 2-19: Asymmetrische Synthese beider Enantiomere von Benzoin durch Deracemisierung.[56]

Die Deracemisierung von racemischen Verbindungen als effiziente Alternative zur Racematspaltung bezüglich der Ausbeute und dem präparativen Aufwand ist auch zur Synthese von Benzoin in enantiomerenreiner Form untersucht worden.[56] Mittels einer Ganzzell-Transformation mit *Rhizopus oryzae* lässt sich durch Variation des pH-Wertes sogar wahlweise das (*R*)- oder das (*S*)-Benzoin mit moderaten bis guten Ausbeuten und Enantiomerenüberschüssen erhalten (*Abb. 2-19*). Ob bei unterschiedlichem pH-Wert verschiedene Proteine für die Epimerisierung verantwortlich sind oder sich die Aktivität eines Proteins verändert, wird von den Autoren nicht geklärt.

2.4 Bedeutung unsymmetrischer Benzoine in der chemischen Synthese

Im Vergleich zu verschiedenen symmetrischen Benzoinen, die in der organischen Chemie bereits häufig Verwendung finden,[57] werden gemischte Benzoin-Derivate bislang nur vereinzelt eingesetzt. Ursächlich dürfte dafür die mangelnde Verfügbarkeit dieser Verbindungen insbesondere in enantiomerenreiner Form sein, denn die synthetischen Möglichkeiten, welche vor allem die α-Hydroxy-Carbonyl-Komponente dieser Moleküle bietet, sind mannigfaltig. Erfolgreich wurden die unsymmetrischen Benzoine bereits in zwei Bereichen verwendet: Die Nutzung als Bausteine für pharmakologisch aktive Substanzen und der Einsatz als photolabile Schutzgruppen.

Pharmakologisch aktive Verbindungen, bei deren Synthese unsymmetrische Benzoine genutzt wurden, sind vor allem Entzündungshemmer, denen ein zweifach aromatisch-substituierter fünfgliedriger Heterozyklus als Strukturelement gemein ist (*Abb. 2-20*).[16b-d,f,58]



5,6-Diaryl-2,3-dihydro-imidazo
[2,1-*b*]thiazol

Abb. 2-20: Synthese eines entzündungshemmend wirkenden Thiazol-Derivates unter Verwendung eines unsymmetrischen Benzoins.[16]

Die biologische Aktivität der Verbindungen ist nachgewiesenen. Die Verwendung zur großtechnischen Herstellung eines pharmazeutischen Präparats steht allerdings noch aus. Dies gilt auch für die mit Hilfe von unsymmetrischen Benzoinen dargestellten Substanzen, die in Hinblick auf eine Blutglucose-senkende[16c] oder cytotoxische[16a]Aktivität untersucht werden.

Als photolabile Schutzgruppen sind unsymmetrische Benzoine bereits bei der Synthese unterschiedlichster Verbindungen eingesetzt worden. Neben Aminosäuren,[15b,e] Alkoholen,[59] Carboxylaten[14d,60] und Phosphaten[15a] (*Abb. 2-21*) gehören hierzu kurzkettige Nucleotid-Sequenzen[15c,d].

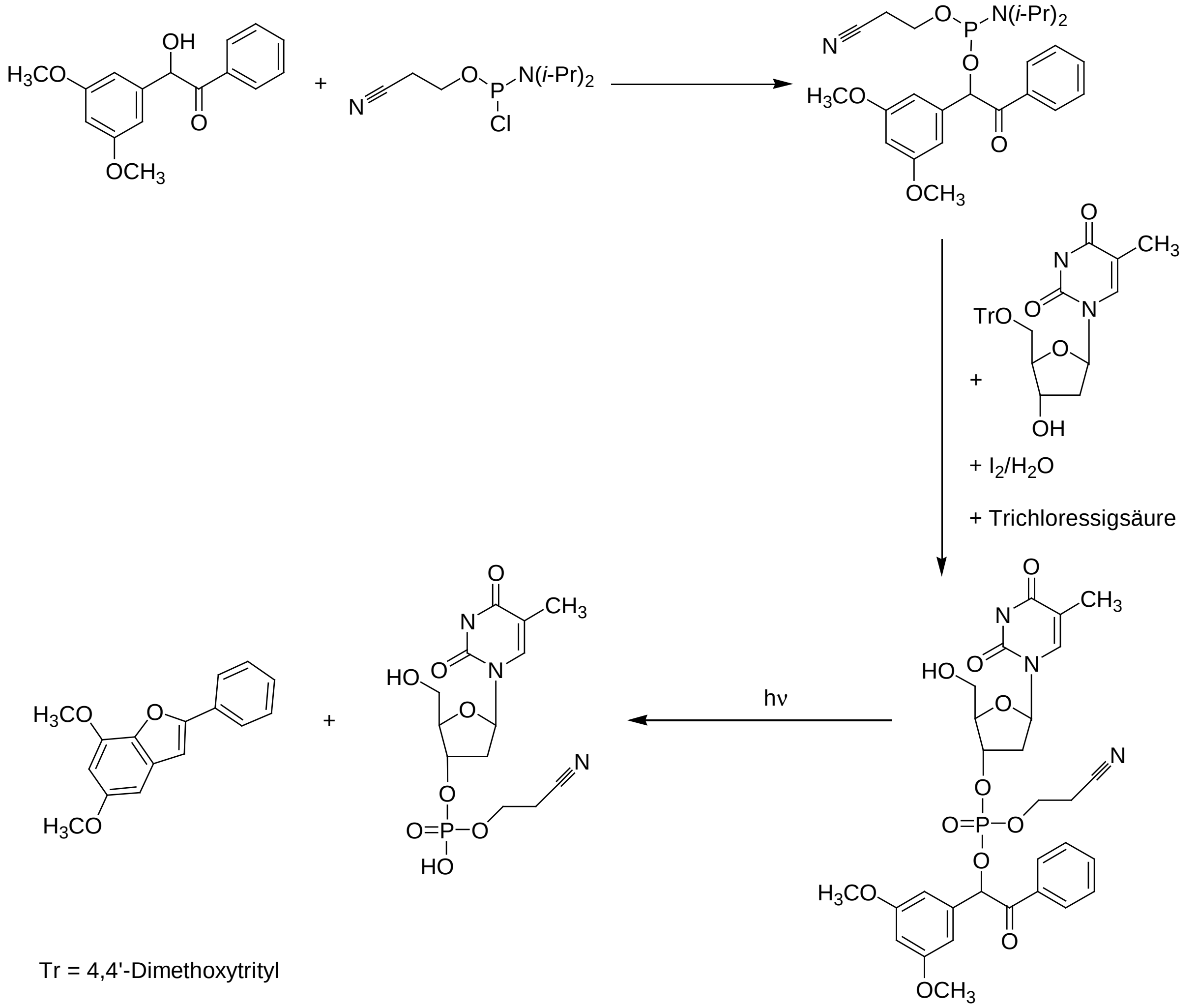


Abb. 2-21: Verwendung von 3',5'-Dimethoxy-benzoin als photolabile Schutzgruppe gezeigt am Beispiel der Phosphorylierung einer sekundären Alkohol-Funktion.[15c]

Bei diesen Synthesen kommen auch enantiomerenreine Benzoine zum Einsatz. So wird deren chirale Information bei der asymmetrischen Phosphorylierung von Alkoholen genutzt.

3. Spezieller Teil

3.1 Einführung

Wie in Kapitel 2.2.2 beschrieben, kann bei der Cyanid-katalysierten Kreuz-Benzoin-Kondensation oftmals eines der beiden möglichen, unsymmetrischen Benzoine unter Ausnutzung des Donor/Akzeptor-Verhaltens der eingesetzten Aldehyde selektiv erhalten werden.[11] Außerdem eignen sich BFD- und BAL-katalysierte Reaktionen hervorragend zur Synthese einer Vielzahl von symmetrischen (*R*)- und auch (*S*)-Benzoinen. Als Substrate werden dabei unterschiedlich substituierte, aromatische und auch heteroaromatische Aldehyde akzeptiert.[50,51] Die im Rahmen dieses Promotionsvorhabens durchgeführten und auf diesen beiden Grundlagen aufbauenden Arbeiten dienen der Entwicklung eines enzymatischen Donor/Akzeptor-Konzeptes. Dieses soll die selektive, asymmetrische Darstellung von gemischten Benzoinen mittels einer durch ThDP-abhängige Enzyme katalysierten Benzoin-Kondensation unter Ausnutzung der sterischen und elektronischen Eigenschaften der eingesetzten Benzaldehyd-Derivate ermöglichen (*Abb. 3-1*).

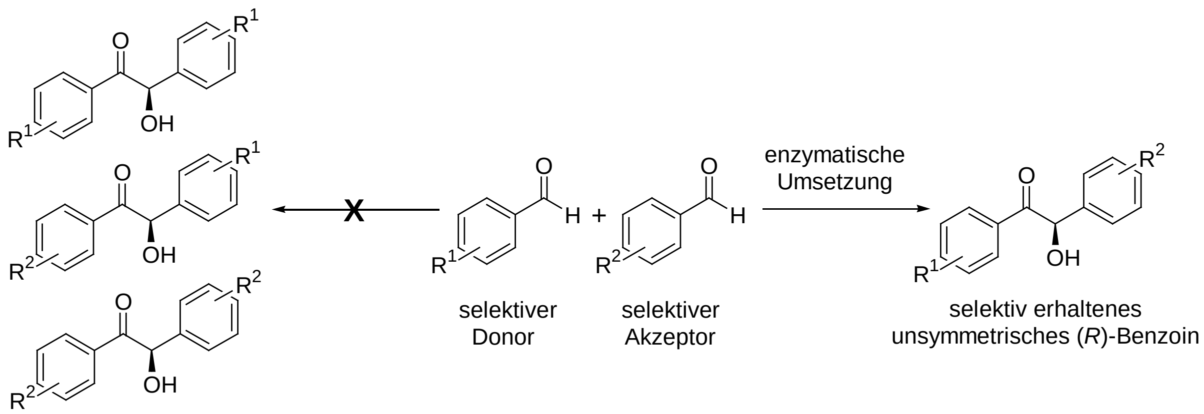


Abb. 3-1: Schematische Darstellung des enzymatischen Donor/Akzeptor-Konzeptes.

Als zusätzliche Grundlage dienen Literatur-beschriebene Untersuchungen, zu enzymatischen, chemoselektiven Kreuzkupplungen, bei denen ThDP-abhängige Enzyme eingesetzt wurden.[61] Neben Enzymen wie Phenylpyruvat-decarboxylase (PhePDC),[62] Transketolase (TK),[63] 1-Desoxy-*D*-xylulose-5-phosphat-synthase (DXS)[64] oder Acetolactat-synthase (ALS)[65] sind hier vor allem die Enzyme BFD[51a], BAL[51b] und Pyruvat-decarboxylase (PDC)[48a,66] interessant, da diese auch aromatische Substrate chemoselektiv in Kreuzkupplungen umsetzen. So ist bereits seit den zwanziger Jahren des letzten Jahrhunderts

bekannt, dass bei der fermentativen Umsetzung von Benzaldehyd und Pyruvat mit Bäckerhefe ausschließlich das (*R*)-Phenyl-acetyl-carbinol (PAC) durch eine, wie man heute weiß, PDC-katalysierte C-C-Bindungsknüpfung gebildet wird.[66] Die enzymatische Umsetzung von Benzaldehyd und Acetaldehyd mit BFD liefert selektiv das (*S*)-2-Hydroxy-1-phenyl-propanon (2-HPP) (*Abb. 3-2*).[48]

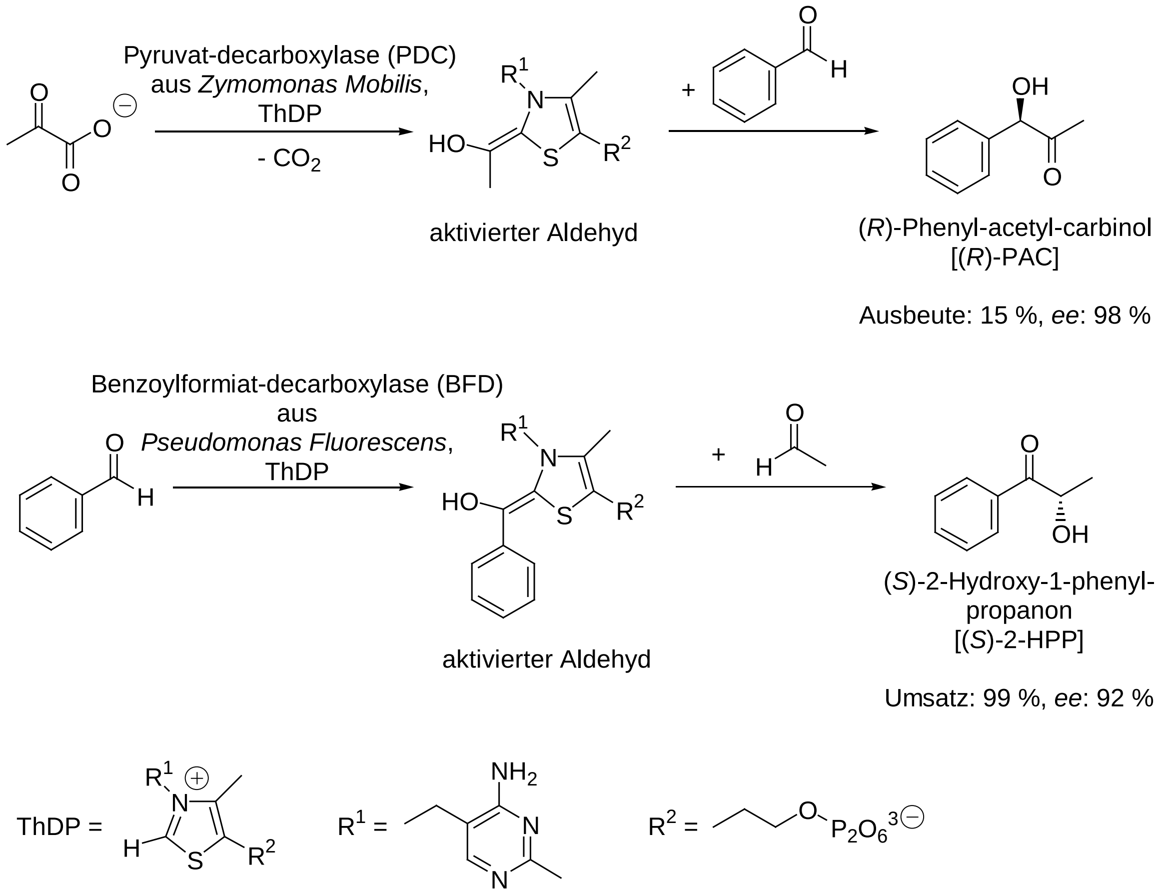
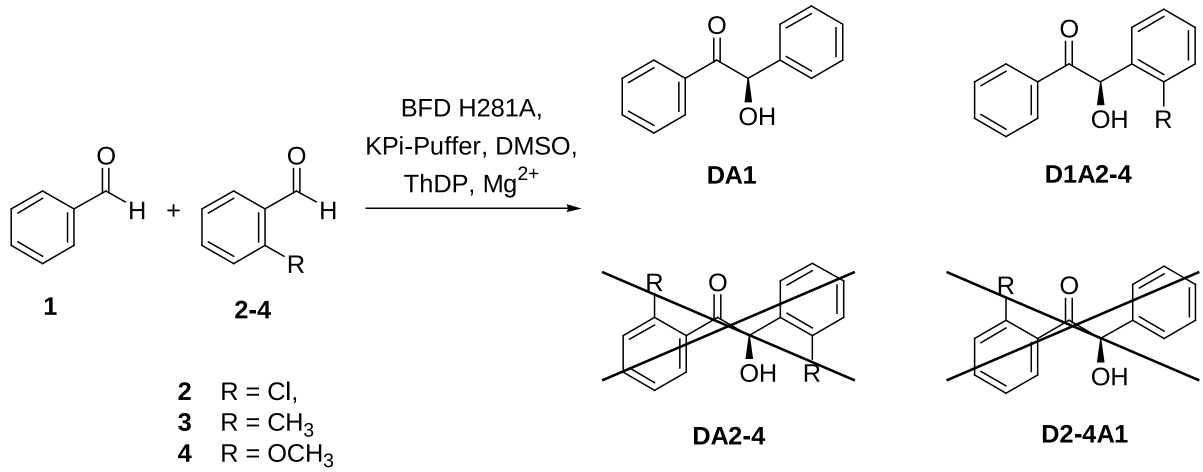


Abb. 3-2: Enzymatische Synthese von (*R*)-PAC[67] und (*S*)-2-HPP.[48,66]

Von großer Bedeutung sind auch die Versuchsergebnisse von *M. Baumann*[68] und *A. S. Demir*,[69] die unabhängig voneinander bei der Umsetzung von zwei unterschiedlichen aromatischen bzw. heteroaromatischen Aldehyden mit der BFD-Mutante BFD H281A[52d,70,] bzw. mit BAL die Entstehung von Kreuzkupplungsprodukten nachweisen konnten. Eine erste systematische Untersuchung erfolgte durch *D. Kolter-Jung und A. Nitsche*, die BFD H281A-katalysierte Reaktionen zwischen Benzaldehyd und verschiedenen substituierten Benzaldehyd-Derivaten durchführten.[71] Dabei wurde erkannt, dass die jeweils vier[72] möglichen Produkte in unterschiedlichen molaren Mengen gebildet werden, wodurch die Ausbildung einer Donor/Akzeptor-Selektivität durch das Enzym nachgewiesen ist. Eine besonders hohe Chemoselektivität wird bei der Umsetzung von Benzaldehyd (**1**) mit den

ortho-substituierten Benzaldehyden 2-Chlorbenzaldehyd (**2**), 2-Methylbenzaldehyd (**3**) und 2-Methoxybenzaldehyd (**4**) beobachtet (*Abb. 3-3*). Als Produkte werden bei diesen Reaktionen (*R*)-Benzoin (**DA1**),*,† die gemischten (*R*)-Benzoine **D1A2-4** sowie die aus den gemischten (*R*)-Benzoinen **D1A2-4** durch Oxidation entstehenden Diketone erhalten. Die symmetrischen Benzoin-Derivate **DA2-4** und die zu den Verbindungen **D1A2-4** isomeren gemischten Benzoine **D2-4A1** werden nicht gebildet.



Akzeptor- **2-4**		Unsymmetrisches (*R*)-Benzoin **D1A2-4**		(*R*)-Benzoin **DA1**		Unsymmetrisches Diketon [%]
		Umsatz [%]	ee [%]	Umsatz [%]	*ee* [%]	
2-Cl	2	73.4	> 99	7	> 99	14.8
2-CH_3	3	13.1	> 99	29.1	> 99	1.7
2-OCH_3	4	20.7	> 99	31.8	> 99	4.1

Abb. 3-3: Umsetzung von Benzaldehyd (**1**) mit den *ortho*-substituierten Benzaldehyd-Derivaten **2-4** in Gegenwart von BFD H281A nach *A. Nitsche und D. Kolter-Jung*.[71]

* Für die im Rahmen dieser Arbeit behandelten Benzoine soll die folgende Nomenklatur der Art **DXAY** oder **DAX** eingeführt werden. **D** und **A** stehen dabei für Donor bzw. Akzeptor. **X** und **Y** sind Zahlenwerte, die sich auf die Benzaldeyd-Derivate beziehen, aus welchen das Benzoin gebildet wird. Ein Benzoin der Bezeichnung **D5A32** ist demnach ein Benzoin, das aus den Benzaldehyden mit den Nummern **5** und **32** gebildet wird, wobei **5** der Donor-Aldehyd und **32** der Akzeptor-Aldehyd ist. Als Donor wird dabei der Aldehyd bezeichnet, der im erhaltenen Produkt die Struktureinheit mit der Carbonyl-Funktion bildet. Als Akzeptor wird derjenige Aldehyd bezeichnet, der im erhaltenen Produkt die Struktureinheit mit der Hydroxy-Funktion bildet. Diese Nomenklatur nimmt lediglich Bezug auf die Konstitution der unsymmetrischen Produkte nicht aber auf den Bildungsmechanismus. Bezeichnungen der Art **D5A8-32** bezeichnen Gruppen von Benzoinen, die alle aus dem Donor **5** aber den verschiedenen Akzeptoren **8** bis **32** gebildet werden. Kennzeichnungen der Art wie z.B. **DA1** bezeichnen symmetrische Benzoine, bei denen Donor- und Akzeptor-Aldehyd naturgemäß identisch sind.

† Wie die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen werden, erfolgen die BAL bzw. BFD H281A-katalysierten Benzoin-Kondensationen immer mit hoher Stereoselektivität zugunsten des (*R*)-Produktes. Mit Bezeichnungen wie **D5A32** sind deshalb immer (*R*)-konfigurierte Benzoine gemeint. Racemische oder (*S*)-konfigurierte Benzoine werden mit ***rac*-D5A32** bzw. **(*S*)-D5A32** gekennzeichnet.

Benzaldehyd (**1**) geht sowohl als Donor als auch als Akzeptor in diese Reaktion ein. Die *ortho*-substituierten Benzaldehyde **2-4** reagieren unter diesen Reaktionsbedingungen selektiv als Akzeptoren, da andernfalls auch die Produkte **DA2-4** und **D2-4A1** erhalten würden. Die unsymmetrische Verbindung (*R*)-2'-Chlor-benzoin (**D1A2**) wird bei der Kreuzkupplung als Hauptprodukt der Reaktion (73.4 % der erhaltenen Kupplungsprodukte) mit einem Enantiomerenüberschuss von > 99 % erhalten.

3.2 Etablierung des enzymatischen Donor/Akzeptor-Konzeptes

3.2.1 Kombiniertes Enzym/Akzeptor-Screening

Als erster Arbeitsschritt zur Etablierung des beschriebenen Donor/Akzeptor-Konzeptes erfolgt ein Screening, bei welchem gleichzeitig zwei Fragestellungen untersucht werden. Zum einen werden verschiedene ThDP-abhängige Enzyme auf ihr Potenzial hin getestet, eine Kreuz-Benzoin-Kondensation zu katalysieren. Zum anderen sollen weitere Benzaldehyd-Derivate identifiziert werden, die bei einer Umsetzung mit Benzaldehyd (**1**) selektiv als Akzeptoren reagieren (*Abb. 3-4*). Das Screening zur Beantwortung beider Fragestellungen wird im analytischen Maßstab durchgeführt. Zu diesem Zweck werden Ansätze mit einem Gesamtvolumen von 1.5 mL folgender Zusammensetzung angesetzt: Als Reaktionsmedium dient mit Argon entgaster Kaliumphosphat-Puffer (KPi-Puffer, c = 50 mM, pH = 7.0), dem als Cofaktoren Mg^{2+} (c = 2.5 mM für Ansätze mit BFD oder BFD-Mutanten, c = 2.0 mM für Ansätze mit BAL) in Form von Magnesiumchlorid und ThDP (c = 0.5 mM für Ansätze mit BFD oder BFD-Mutanten, c = 0.1 mM für Ansätze mit BAL) zugesetzt werden. Zur Lösungsvermittlung zwischen den lipophilen Benzaldehyden und der wässrigen Phase werden 20 % (v/v) DMSO zugefügt. Von den beiden Benzaldehyd-Derivaten werden jeweils 30 μ-Mol dazugegeben, so dass beide in einer Konzentration von 20 mM vorliegen. Nach Zugabe von lyophylisiertem Enzym (BFD oder BFD-Mutanten: 5.0 mg; BAL: 1.0 mg) werden die erhaltenen Emulsionen bei 30°C leicht geschüttelt.

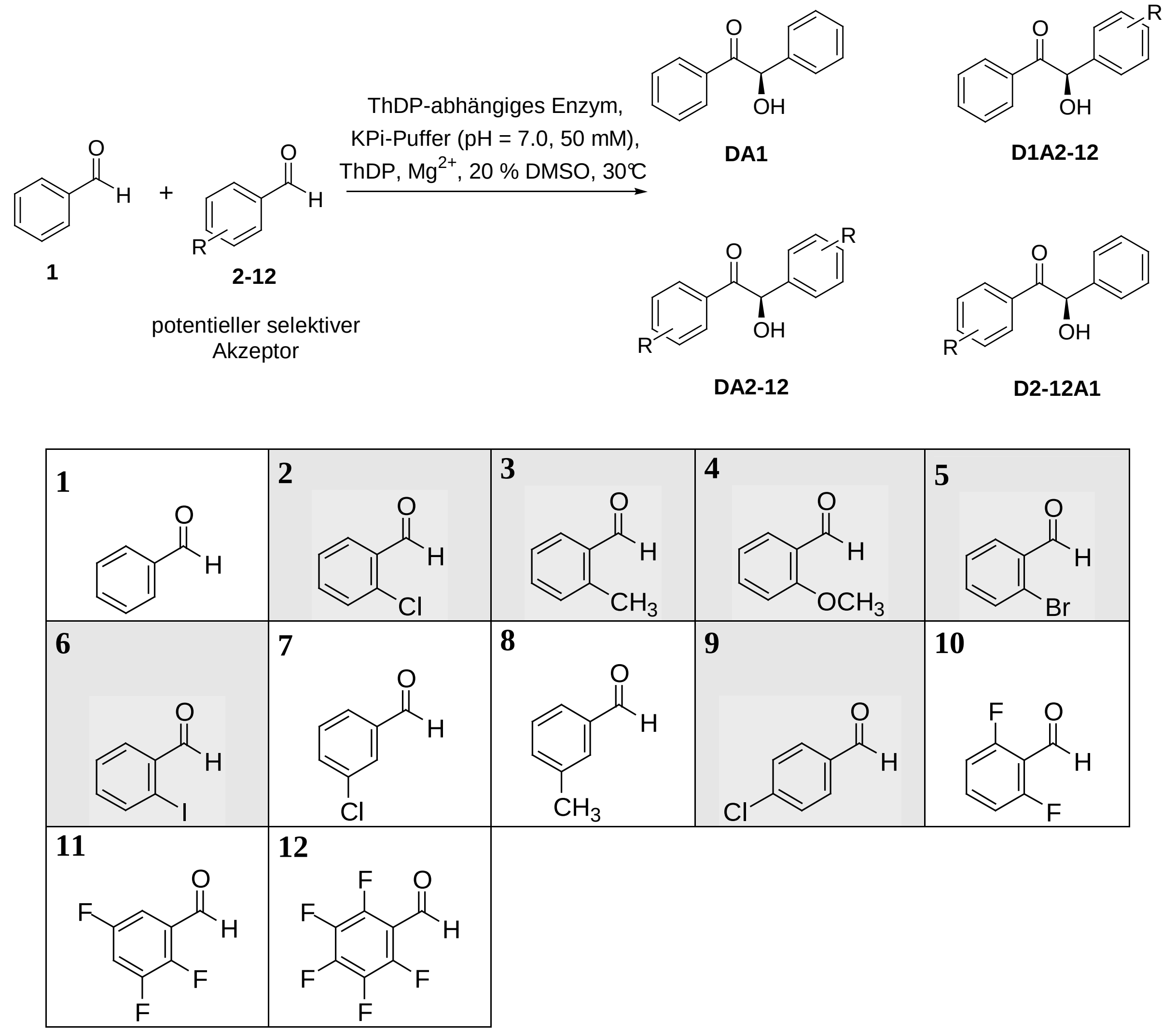


Abb. 3-4: Schematische Darstellung des kombinierten Enzym/Akzeptor-Screenings.

Die Reaktionskontrolle erfolgt mit Hilfe von GC-MS-Messungen.[73] In *Tabelle 3-1* sind die bei dem Screening erhaltenen Ergebnisse aufgeführt. Als Reaktionszeiten werden in dieser und den folgenden Tabellen diejenigen Zeiträume aufgeführt, nach denen der Umsatz entweder konstant oder aber quantitativ ist.[74,75] Als Enzyme werden bei diesem Screening die beiden Wildtypen von BFD und BAL sowie die BFD-Mutanten BFD H281A, BFD L476Q[76] und BFD M365L-L461S[77] getestet. Es zeigt sich, dass neben BFD H281A auch BAL eine Aktivität zur Synthese von gemischten Benzoinen aus den vorgegebenen Substrat-Kombinationen aufweist. Bei den Reaktionen mit BFD und BFD M365L-L461S ist die Bildung von gemischten Benzoinen nicht zu beobachten. Die Mutante BFD L476Q zeigt nur in Gegenwart von Benzaldehyd (**1**) und 2-Chlorbenzaldehyd (**2**) eine Kreuzkupplungs-Aktivität. Diese ist jedoch im Vergleich zu jener von BAL und BFD H281A gering.

Akzeptor		Enzym	Umsatz [%][73]	Benzoin-Verteilung[73]			Reaktions-Zeit[74] [h]
				D1A2-12 + **D2-12A1** [%]	**DA1** [%]	**DA2-12** [%]	
2-Cl	**2**	BFD H281A	> 99	90	10	< 1	72
		BAL	98	70	16	14	31
2-CH_3	**3**	BFD H281A	44	34	66	< 1	72
		BAL	92	60	16	24	31
2-OCH_3	**4**	BFD H281A	53	40	60	< 1	72
		BAL	95	66	24	10	31
2-Br	**5**	BFD H281A	17	88	12	< 1	120
		BAL	88	57	20	23	18
2-I	**6**	BFD H281A	< 1	---	---	---	63
		BAL	81	93	7	< 1	120
3-Cl	**7**	BFD H281A	> 99	49	37	14	72
		BAL	98	54	35	11	25
3-CH_3	**8**	BFD H281A	96	51	36	14	72
		BAL	94	45	42	13	25
4-Cl	**9**	BFD H281A	97	52	36	12	72
		BAL	98	50	39	11	25
2,6-F_2	**10**	BFD H281A	< 1	---	---	---	72
		BAL	> 99	88	12	< 1	25
2,3,5-F_3	**11**	BFD H281A	75	53	46	1	72
		BAL	> 99	67	24	9	25
2,3,4,5,6-F_5	**12**	BFD H281A	< 1	---	---	---	72
		BAL	> 99	90	10	< 1	25

Tab. 3-1: Ergebnisse des kombinierten Enzym/Akzeptor-Screenings

Bei der Umsetzung von Benzaldehyd (**1**) mit 2-Chlorbenzaldehyd (**2**), 2-Methylbenzaldehyd (**3**) und 2-Methoxybenzaldehyd (**4**) in Gegenwart von BFD H281A werden die von *A. Nitsche und D. Kolter-Jung*[71] erhaltenen Selektivitäten weitgehend reproduziert. Das heißt, dass das Verhalten der Aldehyde **2-4** als selektive Akzeptoren sowie das Verhalten von Benzaldehyd (**1**) als Donor und Akzeptor unter den gegebenen Reaktionsbedingungen bestätigt wird und dass das gemischte Benzoin **D1A2** das Hauptprodukt der Kreuzkupplungsreaktion zwischen den Aldehyden **1** und **2** darstellt. Die von *A. Nitsche und D. Kolter-Jung* beschriebene Bildung von unsymmetrischen Benzilen, die durch Oxidation der unsymmetrischen Benzoine entstehen, wird nicht beobachtet. Vermutlich liegt dies an den Reaktionsbedingungen (Verwendung von entgastem KPi-Puffer, Arbeiten unter Inertgas). Möglicherweise wurden von *A. Nitsche und D. Kolter-Jung* aber auch die Ergebnisse der GC-MS-Analysen fehlgedeutet, denn die Gaschromatogramme weisen auch bei der Analyse von bekanntermaßen reinen Benzoinen nicht nur das dazugehörige Signal auf. Statt dessen wird

aufgrund der Oxidation des Benzoins im Injektor des Analyse-Gerätes auch der Peak des entsprechenden Benzils gefunden (*Abb. 3-5*). Wenn auch in seinem Ausmaß variierend, so ist dieses Phänomen bei allen mittels GC-MS untersuchten symmetrischen und unsymmetrischen Benzoinen zu finden. Ebenfalls wird festgestellt, dass es Geräte-bedingt zu Umlagerungen von unsymmetrischen Benzoinen in ihre Isomere kommen kann (*Abb. 3-5*). So wird beobachtet, dass bei einigen Synthesen, bei denen durch HPLC- und NMR-Analytik das Vorhandensein beider Isomere des gemischten Benzoins nachgewiesen werden kann, das Gaschromatogramm nur auf das Vorhandensein eines Isomers schließen lässt. Des weiteren kann mittels NMR-Analytik von Produktgemischen die Bildung des Endiols nicht bestätigt werden, auch wenn das Gaschromatogramm dies in einigen Fällen anzeigt. Der prozentuale Anteil an unsymmetrischem Benzoin wird deshalb in *Tabelle 3-1* und den folgenden Tabellen als Summe über die Anteile der Isomere, des Benzil-Derivates und gegebenen Falls des Endiols angegeben.

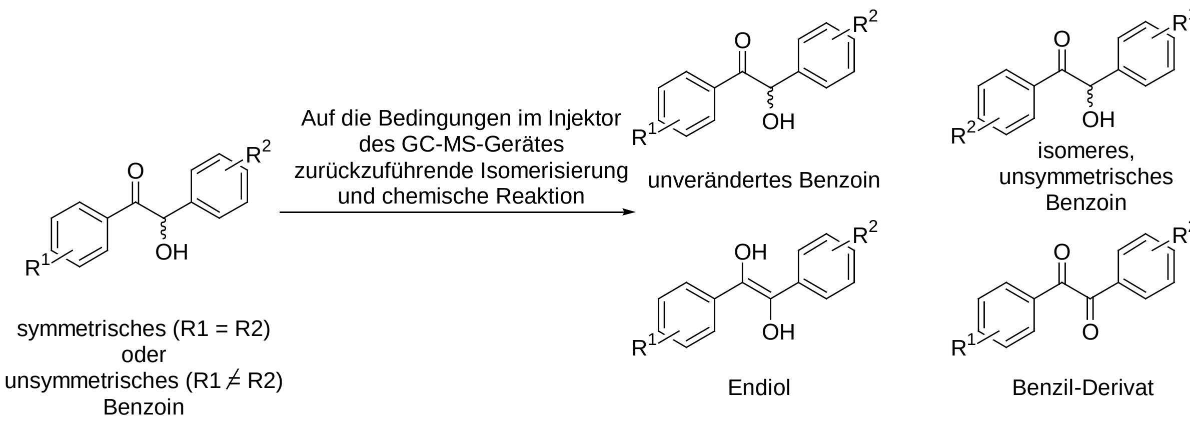


Abb. 3-5: Analyse-bedingte Oxidation und Isomerisierung symmetrischer und unsymmetrischer Benzoine.

Aufgrund dieser Analyse-bedingten Isomerisierung ist eine Bestimmung der Selektivität, mit der die Kreuz-Benzoin-Kondensation erfolgt, nicht direkt anhand des Gaschromatogramms möglich. Die selektive Entstehung eines gemischten Benzoins ist nur in den Fällen anzunehmen (jedoch nicht bewiesen), in denen die symmetrischen Benzoine nicht oder nur in sehr kleinen Mengen gebildet werden, denn der Erhalt der symmetrischen Verbindungen zeigt an, dass die entsprechenden Aldehyde sowohl als Donoren als auch als Akzeptoren reagieren. Unter Berücksichtigung dieser Phänomene können aus den Daten der *Tabelle 3-1* die folgenden Ergebnisse abgeleitet werden:

Benzaldehyd (**1**) reagiert sowohl bei den mit BAL als auch bei den mit BFD H281A durchgeführten enzymatischen Synthesen sowohl als Donor als auch als Akzeptor.

Umsetzungen mit BFD H281A

Ebenso wie 2-Chlorbenzaldehyd (**2**), 2-Methylbenzaldehyd (**3**) und 2-Methoxybenzaldehyd (**4**) werden auch 2-Brombenzaldehyd (**5**) und 2,3,5-Trifluorbenzaldehyd (**11**) mit Benzaldehyd (**1**) von BFD H281A selektiv zu einem gemischten Benzoin umgesetzt (**D1A2-5, D1A11**). Umsatz und Reaktionszeit zeigen allerdings, dass der Aldehyd **5** deutlich langsamer reagiert als die Aldehyde **2-4** und **11**. Auch die *meta*- und *para*-substituierten Benzaldehyd-Derivate 3-Chlorbenzaldehyd (**7**), 3-Methylbenzaldehyd (**8**) und 4-Chlorbenzaldehyd (**9**) reagieren mit Benzaldehyd (**1**) zu unsymmetrischen Benzoinen. In diesen Fällen erfolgt wahrscheinlich aber keine selektive Kupplung zu einem der beiden Isomere, wie die Bildung der symmetrischen Benzoine **DA7-9** vermuten lässt. 2-Iodbenzaldehyd (**6**) sowie die in beiden *ortho*-Positionen substituierten Aldehyde 2,6-Difluorbenzaldehyd (**10**) und 2,3,4,5,6-Pentafluorbenzaldehyd (**12**) werden von diesem Enzym unter den gegebenen Bedingungen weder zu symmetrischen noch zu unsymmetrischen Benzoinen umgesetzt. Wichtig ist hierbei, dass auch (*R*)-Benzoin (**DA1**) nicht erhalten wird, was auf eine Inhibierung des Enzyms durch diese Aldehyde hinweist.

Im Gegensatz zu BFD, die als einzige *ortho*-substituierte Substrate 2-Fluorbenzaldehyd (**13**) und mit geringem Umsatz 2-Methylbenzaldehyd (**3**, 4 % Umsatz) akzeptiert,[48b,c,51a] setzt BFD H281A zusätzlich die genannten Aldehyde **2**, **4-5** und **11** um. Da mechanistische Untersuchungen ergeben haben, dass Histidin an der Position 281 der Proteinsequenz des Enzyms zwar eine wichtige Rolle bei der Protonierung/Deprotonierung des intermediär auftretenden Enamins des ThDP/Substrat-Komplexes spielt (siehe *Abb. 2-16*), mit dem Substrat aber nicht in Wechselwirkung tritt, sind für dieses erweiterte Substratspektrum vermutlich sterische Effekte verantwortlich.[52d] Wie die erzielten Umsätze zeigen, ermöglicht die Mutation H281A die Umsetzung von einigen *ortho*- oder/und mehrfach-substituierten Benzaldehyden. Gegenüber *meta*- und *para*-substituierten aromatischen Aldehyden zeigt die Mutante ebenso wie das Wildtyp-Enzym BFD aber eine höhere Aktivität.

Umsetzungen mit BAL

BAL zeigt ein im Vergleich zu BFD H281A deutlich anderes Reaktionsverhalten. 2-Chlorbenzaldehyd (**2**), 2-Methylbenzaldehyd (**3**), 2-Methoxybenzaldehyd (**4**) und 2-

Brombenzaldehyd (**5**), die für die BFD-Mutante selektive Akzeptoren darstellen, werden von BAL unselektiv umgesetzt. Dies ist plausibel, da BAL auch verschiedene *ortho*-substituierte Benzaldehyd-Derivate als Substrate bei der Generierung symmetrischer (*R*)-Benzoine akzeptiert.[51b] Ebenso unselektiv erfolgen die Umsetzungen von Benzaldehyd (**1**) mit 3-Chlorbenzaldehyd (**7**), 3-Methylbenzaldehyd (**8**) und 4-Chlorbenzaldehyd (**9**) sowie mit 2,3,5-Trifluorbenzaldehyd (**11**). Hohe Selektivitäten werden hingegen bei der Umsetzung von Benzaldehyd (**1**) mit 2-Iodbenzaldehyd (**6**), 2,6-Difluorbenzaldehyd (**10**) und 2,3,4,5,6-Pentafluorbenzaldehyd (**12**) erreicht. Dabei wird 2-Iodbenzaldehyd (**6**) zwar selektiv aber nur langsam umgesetzt. Die Reaktion wird nach 120 h abgebrochen, obwohl sie sich noch nicht im Gleichgewichtszustand befindet.

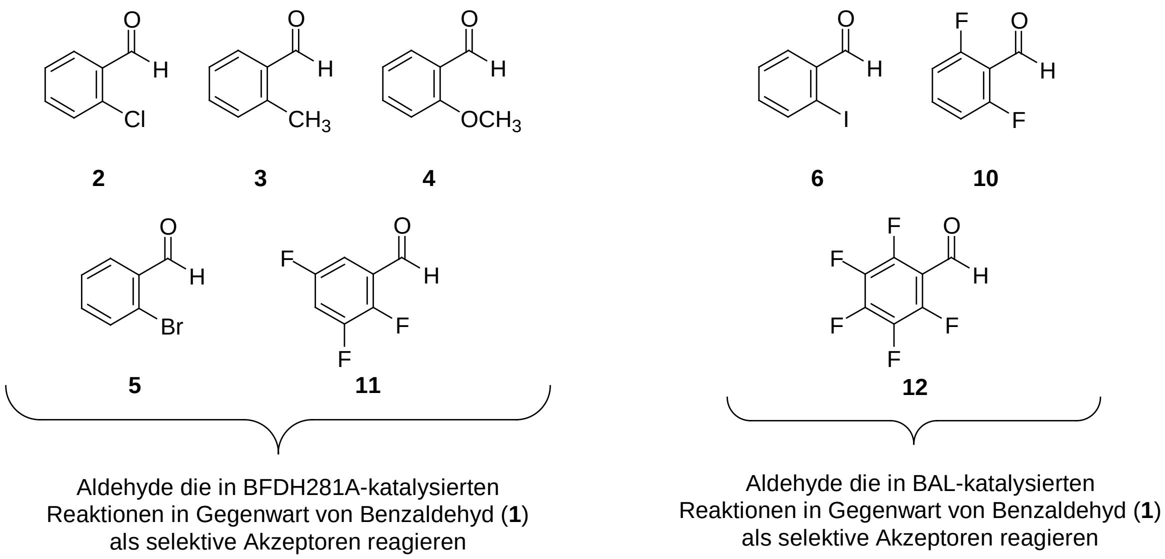
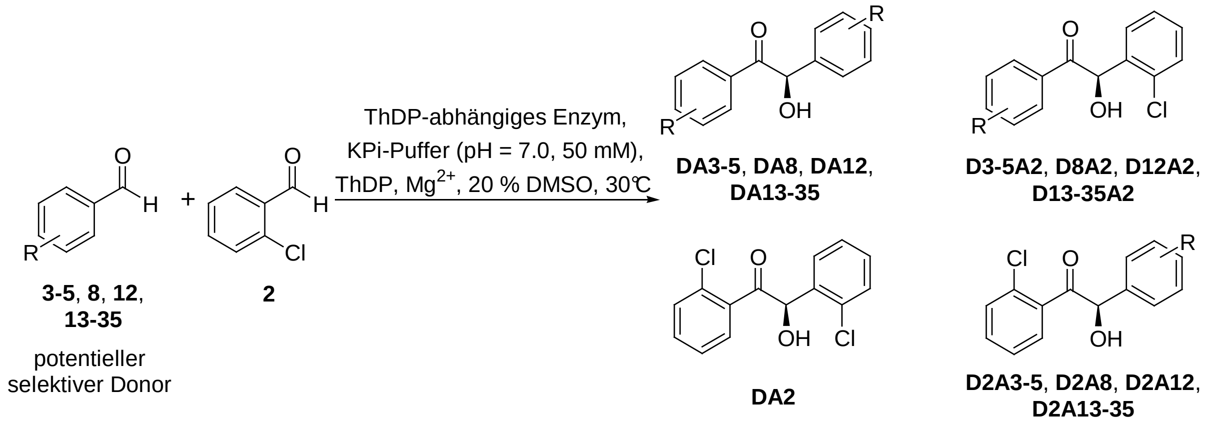


Abb. 3-6: Die Enzyme BAL und BFD H281A weisen auch im Zusammenhang mit Kreuzkupplungen unterschiedliche Substratspektren auf.

3.2.2 Donor Screening

Nach der Identifizierung der Benzaldehyd-Derivate **2-6** und **10-12** als selektive Akzeptoren bei der enzymatischen Kreuz-Benzoin-Kondensation mit Benzaldehyd (**1**) als Reaktionspartner in der Gegenwart des entsprechenden Enzyms, erfolgt als nächster Schritt zur Etablierung des Donor/Akzeptor-Systems die Durchführung eines weiteren Screenings zur Identifizierung von Benzaldehyden, die selektiv als Donoren in die Reaktion eingehen. Dafür wird unter den gleichen Reaktionsbedingungen, wie sie beim kombinierten Enzym/Akzeptor-

Screening Verwendung fanden, 2-Chlorbenzaldehyd (**2**) mit strukturell und elektronisch unterschiedlichen aromatischen Aldehyden umgesetzt (*Abb. 3-7*).



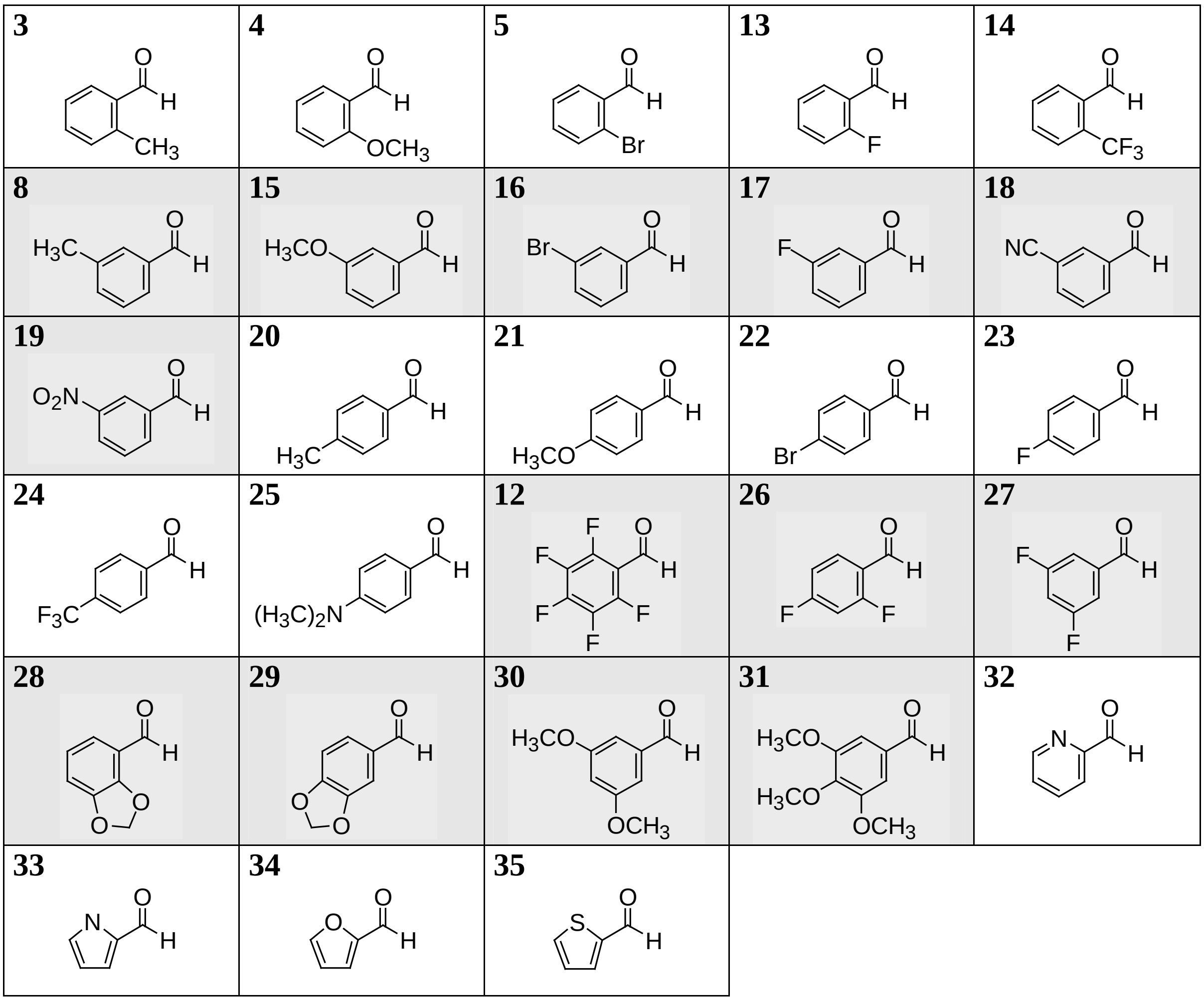


Abb. 3-7: Als potentielle Donoren getestete aromatische Aldehyde.

Alle Ansätze werden sowohl mit BAL als auch mit BFD H281A durchgeführt. Um sicherzustellen, dass BFD, BFD L476Q und BFD M365L-L461S bei dem vorhergehenden

Screening nicht nur aufgrund der Substratkombinationen keine Aktivität zeigen, werden verschiedene Ansätze zwischen 2-Chlorbenzaldehyd (**2**) und einfach-substituierten Benzaldehyd-Derivaten auch mit diesen Enzymen durchgeführt. Erneut zeigen BFD und BFD M365L-L461S keine und BFD L476Q nur in einem Fall (Substrat-Kombination **8**/**2**) eine sehr geringe Kreuzkupplungs-Aktivität. Diese Enzyme werden deshalb nicht weiter in die Untersuchungen einbezogen.

Reaktion von 2-Chlorbenzaldehyd mit einfach-substituierten Benzaldehyden

In *Tabelle 3-2* sind die Ergebnisse der Reaktionen zwischen 2-Chlorbenzaldehyd (**2**) und verschiedenen mono-substituierten Benzaldehyd-Derivaten in Gegenwart der Enzyme BAL und BFD H281A aufgeführt.

Umsetzungen mit BFD H281A

Bei den durch BFD H281A katalysierten Umsetzungen von 2-Chlorbenzaldehyd (**2**) mit den *ortho*-substituierten Aldehyden 2-Methylbenzaldehyd (**3**), 2-Methoxybenzaldehyd (**4**) und 2-Brombenzaldehyd (**5**), die beim vorhergehenden Screening als selektive Akzeptoren identifiziert wurden, sowie mit dem ebenfalls *ortho*-substituierten 2-Trifluormethylbenzaldehyd (**14**) kann die Bildung eines Kreuzkupplungsproduktes erwartungsgemäß nicht registriert werden. Die Reaktionen der Aldehyde **3** und **4** mit dem Aldehyd **2** liefern als Kupplungsprodukt in geringen Mengen das symmetrische Benzoin **DA2**. Ebenso erwartungsgemäß verläuft die Reaktion des Aldehyds **2** mit 2-Fluorbenzaldehyd (**13**), der sein ambivalentes Reaktionsverhalten schon bei der Bildung von symmetrischem (*R*)-2,2'-Difluor-benzoin (**DA13**) in Gegenwart des Wildtyp-Enzyms BFD gezeigt hat.[48] Bei dieser Reaktion wird sowohl das unsymmetrische Benzoin **D13A2** sowie das symmetrische Benzoin **DA13** erhalten. 2-Fluorbenzaldehyd (**13**) reagiert also als Donor und als Akzeptor, während sich 2-Chlorbenzaldehyd (**2**) als selektiver Akzeptor verhält. Auf Letzteres kann wieder indirekt durch das Nichtentstehen des symmetrischen (*R*)-2,2'-Dichlor-benzoin (**DA2**) geschlossen werden.

Die bei diesem Screening getesteten *meta*-substituierten Verbindungen 3-Methylbenzaldehyd (**8**), 3-Methoxybenzaldehyd (**15**), 3-Brombenzaldehyd (**16**) und 3-Fluorbenzaldehyd (**17**) reagieren unter den vorgegebenen Bedingungen unselektiv. Während 2-Chlorbenzaldehyd (**2**) selektiv als Akzeptor reagiert, werden die Aldehyde **8** und **15-17** sowohl als Donoren als auch

als Akzeptoren umgesetzt, wie die Entstehung der symmetrischen Produkte **DA8** und **DA15-17** zusätzlich zu den Produkten **D8A2** und **D15-17A2** zeigt. Selektiv verlaufen die durch BFD H281A katalysierten Reaktionen der mit stark elektronenziehenden Substituenten versehenen Aldehyde 3-Cyanbenzaldehyd (**18**) und 3-Nitrobenzaldehyd (**19**).

Donor		Enzym	Umsatz [%][73]	Benzoin-Verteilung[73]			Reaktions-Zeit[74] [h]
				DXA2 + **D2AX** [%]	**DA2** [%]	**DAX** [%]	
2-CH_3	**3**	BFD H281A	2	< 1	> 99	< 1	48
		BAL	93	70	26	4	40
2-OCH_3	**4**	BFD H281A	3	< 1	> 99	< 1	48
		BAL	95	67	13	20	40
2-Br	**5**	BFD H281A	< 1	---	---	---	48
		BAL	94	54	19	27	40
2-F	**13**	BFD H281A	81	64	< 1	36	96
		BAL	94	55	21	24	48
2-CF_3	**14**	BFD H281A	< 1	---	---	---	90
		BAL	59	69	31	< 1	4
3-CH_3	**8**	BFD H281A	55	79	6	15	53
		BAL	94	63	13	24	23
3-OCH_3	**15**	BFD H281A	89	73	< 1	27	53
		BAL	97	58	4	38	23
3-Br	**16**	BFD H281A	97	89	< 1	11	53
		BAL	98	68	16	16	23
3-F	**17**	BFD H281A	95	82	< 1	18	96
		BAL	93	57	18	25	48
3-CN	**18**	BFD H281A	58	> 99	< 1	< 1	17
		BAL	94	50	46	4	48
3-NO_2	**19**	BFD H281A	14	> 99	< 1	< 1	96
		BAL	95	54	46	< 1	48
4-CH_3	**20**	BFD H281A	33	81	16	3	48
		BAL	93	79	1	20	40
4-OCH_3	**21**	BFD H281A	12	90	10	< 1	48
		BAL	88	78	5	17	40
4-Br	**22**	BFD H281A	58	99	1	< 1	48
		BAL	98	74	13	12	40
4-F	**23**	BFD H281A	68	93	1	6	96
		BAL	94	81	11	8	48
4-CF_3	**24**	BFD H281A	42	> 99	< 1	< 1	90
		BAL	97	81	11	8	4
4-$N(CH_3)_2$	**25**	BFD H281A	< 1	---	---	---	48
		BAL	60	64	36	< 1	24

Tab. 3-2: Ergebnisse des Donor-Screenings mit mono-substituierten Benzaldehyd-Derivaten

Es werden keine symmetrischen Kupplungsprodukte wohl aber die Kreuzkupplungsprodukte **D18A2** und **D19A2** erhalten. 3-Cyanbenzaldehyd (**18**) und 3-Nitrobenzaldehyd (**19**) reagieren selektiv als Donoren und 2-Chlorbenzaldehyd (**2**) selektiv als Akzeptor. Im Falle der Reaktion von **19** mit **2** erschwert allerdings der geringe Umsatz die Interpretation des GC-MS-Spektrums.[72] Anders als 4-(Dimethylamino)-benzaldehyd (**25**) werden von BFD H281A die *para*-substituierten Benzaldehyd-Derivate 4-Methylbenzaldehyd (**20**), 4-Methoxybenzaldehyd (**21**), 4-Brombenzaldehyd (**22**), 4-Fluorbenzaldehyd (**23**) und 4-Trifluormethylbenzaldehyd (**24**) als Substrate akzeptiert. Die erzielten Umsätze sind niedriger als bei den Umsetzungen der meisten *meta*-substituierten Aldehyde. Die Donor-Selektivität der Aldehyde **20-24** ist jedoch höher als jene der *meta*-substituierten Benzaldehyde. Unter den gegebenen Reaktionsbedingungen bilden sich aus den Aldehyden **20-24** keine oder nur geringe Mengen der symmetrischen Benzoine **DA20-24**. Da auch das symmetrische (*R*)-2,2’-Dichlorbenzoin (**DA2**) nicht erhalten wird, ist der selektive Erhalt der Isomere **D22-24A2** sehr wahrscheinlich. Im Falle der Reaktion von 2-Chlorbenzaldehyd (**2**) mit den Aldehyden **20** und **21** ist die ausschließliche Bildung der unsymmetrischen Benzoine **D20-21A2** ebenfalls anzunehmen, da 4-Methoxybenzaldehyd (**21**) nicht und 4-Methylbenzaldehyd (**20**) nur in geringem Maße als Akzeptor reagiert, wie die entstehende Menge an **DA20** bzw. **DA21** belegt. Interessanterweise wird neben den gemischten Benzoinen **D20-21A2** auch das symmetrische Benzoin **DA2** in größeren Mengen erhalten. 2-Chlorbenzaldehyd (**2**) reagiert bei diesen Reaktionen augenscheinlich auch als Donor. Dies weist auf einen wichtigen Aspekt bei der Entwicklung des Donor/Akzeptor-Konzeptes hin: Das Donor/Akzeptor-Verhalten eines Aldehyds ist immer auch vom Reaktionspartner abhängig.

Umsetzungen mit BAL

Die Umsetzung der *ortho*-substituierten Benzaldehyde 2-Methylbenzaldehyd (**3**), 2-Methoxybenzaldehyd (**4**), 2-Brombenzaldehyd (**5**), 2-Fluorbenzaldehyd (**13**) und 2-Trifluormethylbenzaldehyd (**14**) mit 2-Chlorbenzaldehyd (**2**) katalysiert durch BAL erfolgt mit guten bis sehr guten Umsätzen aber mit geringer Selektivität. In allen Fällen werden neben den unsymmetrischen Benzoinen auch die symmetrischen Benzoine gebildet. Lediglich bei der Umsetzung des Aldehyds **14** wird das entsprechende symmetrische Benzoin **DA14** nicht erhalten. Dieser Aldehyd vermag unter den gegebenen Bedingungen also nicht als Akzeptor zu reagieren. Insgesamt entsprechen die erhaltenen Ergebnisse den Erwartungen, da die *ortho*-

substituierten Aldehyde **3-5** und auch 2-Chlorbenzaldehyd (**2**) bereits beim vorhergehenden Screening unselektiv reagierten.

Ebenfalls mit hohen Umsätzen aber unselektiv verlaufen die Reaktionen der *meta*-substituierten Aldehyde 3-Methylbenzaldehyd (**8**), 3-Methoxybenzaldehyd (**15**), 3-Brombenzaldehyd (**16**), und 3-Fluorbenzaldehyd (17) mit dem Aldehyd **2**. Neben gemischten Produkten werden die symmetrischen Benzoine **DA8**, **DA15-17** und **DA2** erhalten. Anders verhält es sich mit den Umsetzungen der Aldehyde 3-Cyanbenzaldehyd (**18**) und 3-Nitrobenzaldehyd (**19**) mit dem Aldehyd **2**. Zwar wird bei diesen Reaktionen neben den gemischten Produkten auch das symmetrische Benzoin **DA2** gebildet. Die symmetrischen Benzoine **DA18** und **DA19** werden aber nicht oder nur in geringer Menge generiert. Die Aldehyde **18** und **19** reagieren also wie auch bei den BFD H281A-katalysierten Reaktionen als selektive Donoren. Als unsymmetrische Produkte werden deshalb wahrscheinlich selektiv die Verbindungen **D18A2** und **D19A2** gebildet.

Unselektive Produktbildung bei hohen Umsätzen liefern auch die Reaktionen der *para*-substituierten Verbindungen 4-Methylbenzaldehyd (**20**), 4-Methoxybenzaldehyd (**21**), 4-Brombenzaldehyd (**22**), 4-Fluorbenzaldehyd (**23**), 4-Trifluormethylbenzaldehyd (**24**) und 4-(Dimethylamino)-benzaldehyd (**25**) mit 2-Chlorbenzaldehyd (**2**). Eine Besonderheit stellt lediglich die Reaktion des Aldehyds **25** mit dem Aldehyd **2** dar, da hierbei das symmetrische Benzoin **DA25** nicht gebildet wird. Der Aldehyd **25** reagiert hier also selektiv als Donor.

Reaktion von 2-Chlorbenzaldehyd mit mehrfach-substituierten Benzaldehyd-Derivaten

Donor		Enzym	Umsatz [%][73]	Benzoin-Verteilung[73]			Reaktions-Zeit[74] [h]
				DXA2 + **D2AX** [%]	**DA2** [%]	**DAX** [%]	
2,3,4,5,6-F_5	**12**	BFD H281A	< 1	---	---	---	90
		BAL	93	67	33	< 1	4
2,4-F_2	**26**	BFD H281A	54	44	< 1	56	90
		BAL	92	56	24	20	4
3,5-F_2	**27**	BFD H281A	92	> 99	< 1	< 1	90
		BAL	66	48	44	8	4

2,3-CH_2O_2	**28**	BFD H281A	53	94	6	< 1	48
		BAL	94	75	12	13	24
3,4-CH_2O_2	**29**	BFD H281A	8	78	22	< 1	96
		BAL	98	83	17	< 1	48
3,5-$(CH_3O)_2$	**30**	BFD H281A	< 1	---	---	---	90
		BAL	> 99	90	10	< 1	4
3,4,5-$(CH_3O)_3$	**31**	BFD H281A	< 1	---	---	---	90
		BAL	85	95	5	< 1	4

Tab. 3-3: Ergebnisse des Donor-Screenings mit mehrfach-substituierten Benzaldehyd-Derivaten

Umsetzungen mit BFD H281A

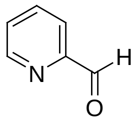
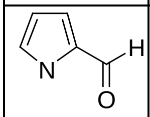
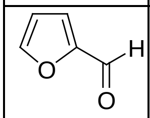
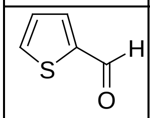
Von den untersuchten, mehrfach-substituierten Benzaldehyd-Derivaten werden durch BFD H281A 2,4-Difluorbenzaldehyd (**26**), 3,5-Difluorbenzaldehyd (**27**), 2,3-Methylendioxybenzaldehyd (**28**) und 3,4-Methylendioxybenzaldehyd (**29**) als Substrate umgesetzt. Bei allen vier Umsetzungen werden die gemischten Benzoine gebildet. Als einzige Reaktion zwischen einem selektiven Donor und einem selektiven Akzeptor zu nur einem der beiden möglichen unsymmetrischen Benzoine erfolgt die Bildung von 2'-Chlor-3,5-difluor-benzoin (**D27A2**). Da 2,4-Difluorbenzaldehyd (**26**) sowohl als Donor als auch als Akzeptor reagiert, wird bei der Umsetzung von **26** mit 2-Chlorbenzaldehyd (**2**) als weiteres Reaktionsprodukt das symmetrische Benzoin **DA26** erhalten. Umgekehrt reagieren die Aldehyde **28** und **29** als selektive Donoren bei der Umsetzung mit 2-Chlorbenzaldehyd (**2**), welcher in dieser Reaktion aber unselektiv reagiert, so dass auch **DA2** als Produkt erhalten wird.

Umsetzungen mit BAL

Die untersuchten mehrfach-substituierten Benzaldehyd-Derivate 2,3,4,5,6-Pentafluorbenzaldehyd (**12)**, 2,4-Difluorbenzaldehyd (**26**), 3,5-Difluorbenzaldehyd (**27**), 2,3-Methylendioxybenzaldehyd (**28**), 3,4-Methylendioxybenzaldehyd (**29**), 3,5-Dimethoxybenzaldehyd (**30**) und 3,4,5-Trimethoxybenzaldehyd (**31**) stellen alle Substrate für BAL dar, die mit guten bis sehr guten Umsätzen reagieren. Die Reaktionen der Aldehyde **26**, **27** und **28** mit 2-Chlorbenzaldehyd (**2**) verlaufen völlig unselektiv. Es werden alle möglichen Kupplungsprodukte erhalten. Bei den Reaktionen der Aldehyde **12** und **29-31** mit 2-Chlorbenzaldehyd (**2**) wird selektives Reaktionsverhalten beobachtet. Zwar wird nicht ein Isomer des unsymmetrischen Benzoins als einziges von vier möglichen Produkten erhalten, aber neben dem unsymmetrischen Benzoin **D12A2** bzw. **D29-31A2** liefern die Reaktionen nur (*R*)-

2,2'-Dichlorbenzoin (**DA2**). Die Aldehyde **12** und **29-31** reagieren also als selektive Donoren. Besonders interessant ist dies im Falle von 2,3,4,5,6-Pentafluorbenzaldehyd (**12**), da dieser bei dem vorhergehenden Screening als selektiver Akzeptor bei der BAL-katalysierten Umsetzung mit Benzaldehyd (**1**) identifiziert wurde. Auch hier zeigt sich, dass die Donor/Akzeptor-Reaktivität eines Aldehyds vom jeweiligen Reaktionspartner abhängt. Insgesamt verlaufen die BAL-katalysierten Umsetzungen zwischen mehrfach-substituierten Aldehyden und 2-Chlorbenzaldehyd (**2**) mit höherer Selektivitäten als jene der mono-substituierten Benzaldehyd-Derivate. Aufgrund des breiten Substratspektrums der BAL erfolgt die selektive Bildung eines der beiden Isomere des unsymmetrischen Benzoins aber immer unter gleichzeitiger Bildung zumindest geringer Mengen eines symmetrischen Benzoins.

Reaktion von 2-Chlorbenzaldehyd mit heteroaromatischen Aldehyden

Donor		Enzym	Umsatz [%][73]	Benzoin-Verteilung[73]			Reaktions-Zeit[74] [h]
				DXA2 + **D2AX** [%]	**DA2** [%]	**DAX** [%]	
	**32**	BFD H281A	82	76	< 1	24	48
		BAL	21	< 1	> 99	< 1	24
	**33**	BFD H281A	2	< 1	> 99	< 1	48
		BAL	38	< 1	> 99	< 1	7
	**34**	BFD H281A	38	> 99	< 1	< 1	48
		BAL	55	4	96	< 1	7
	**35**	BFD H281A	24	> 99	< 1	< 1	48
		BAL	83	69	31	< 1	7

Tab. 3-4: Ergebnisse des Donor-Screenings mit heteroaromatischen Aldehyden

Umsetzungen mit BFD H281A

Auch die heteroaromatischen Aldehyde Pyridin-2-carbaldehyd (**32**), Furan-2-carbaldehyd (**34**) und Thiophen-2-carbaldehyd (**35**) stellen Substrate für BFD H281A dar. Bei den Umsetzungen von 2-Chlorbenzaldehyd (**2**) mit den als selektive Donoren reagierenden

Aldehyden **34** und **35** werden unter den gegebenen Bedingungen selektiv die Kreuzkupplungsprodukte **D34A2** bzw. **D35A2**, allerdings bei schlechtem Umsatz, erhalten. Bei der Reaktion von 2-Pyridin-2-carbaldehyd (**32**) mit **2**, die mit hohem Umsatz erfolgt, wird ebenfalls nur ein Isomer des unsymmetrischen Benzoins, nämlich **D2A32**, erhalten, wie die Nichtentstehung des symmetrischen (*R*)-2,2'-Dichlorbenzoins (**DA2**) zeigt. Die Bildung des symmetrischen Benzoins **DA32** demonstriert, dass der Aldehyd **32** unselektiv reagiert.

Umsetzungen mit BAL

Die Umsetzung von Thiophen-2-carbaldehyd (**35**) mit 2-Chlorbenzaldehyd (**2**) katalysiert durch BAL erfolgt mit hohem Umsatz. Aufgrund der geringen Menge an gebildetem symmetrischen Benzoin **DA35**, ist es wahrscheinlich, dass der Aldehyd **35** selektiv als Donor reagiert. Der Aldehyd **2** reagiert in dieser Reaktion unselektiv, wie die Entstehung von (*R*)-2,2'-Dichlor-benzoin (**DA2**) zeigt. Die übrigen getesteten heteroaromatischen Aldehyde Pyridin-2-carbaldehyd (**32**), Pyrrol-2-carbaldehyd (**33**) und Furan-2-carbaldehyd (**34**) stellen unter den gegebenen Bedingungen schlechte Substrate für BAL dar. Bei den Reaktionen von **32**, **33** und **34** mit 2-Chlorbenzaldehyd (**2**) ist keine oder nur eine geringe Bildung der Kreuzkupplungsprodukte oder der symmetrischen Benzoine **DA32-34** zu beobachten. Es wird fast ausschließlich das symmetrische (*R*)-2,2'-Dichlor-benzoin (**DA2**) erhalten.

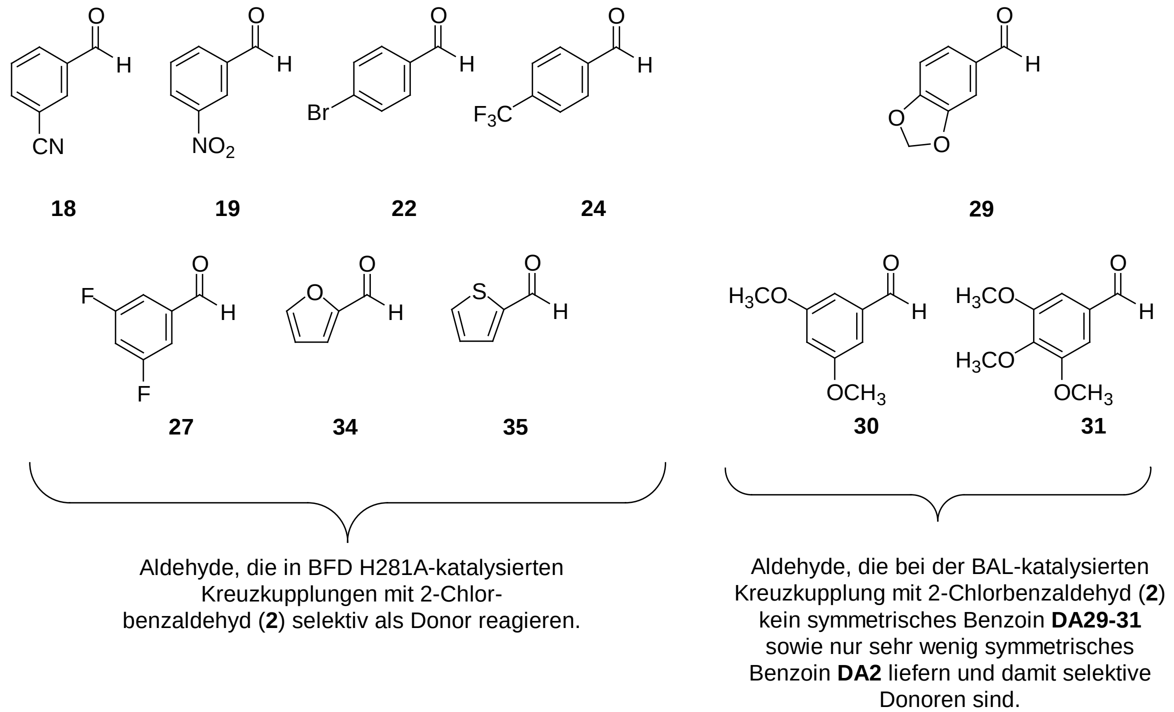
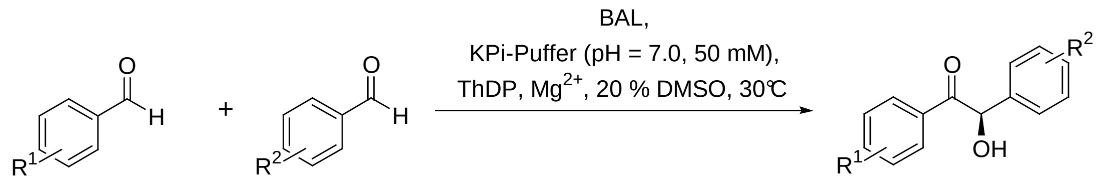


Abb. 3-8: Graphische Zusammenfassung des Donor-Screenings

Zusammenfassend lässt sich aus den beschriebenen Ergebnissen ableiten, dass BFD H281A mono-substituierte Benzaldehyd-Derivate besser umsetzt als mehrfach-substituierte Aldehyde. Hohe Selektivitäten werden vornehmlich bei Kreuzkupplungen zwischen *para*-substituierten Aldehyden und 2-Chlorbenzaldehyd (**2**) erreicht. Bei den BAL-katalysierten Umsetzungen, die fast ausnahmslos mit hohen Umsätzen verlaufen, werden vor allem mit mehrfach-substituierten Aldehyden hohe Selektivitäten erreicht. Mit BFD H281A kann in zahlreichen Fällen selektiv eines der beiden Isomere des unsymmetrischen Benzoins synthetisiert werden (*Abb. 3-8*). Dies gelingt mittels BAL aufgrund des breiten Substratspektrums dieses Enzyms nur bedingt. Zumindest geringe Mengen eines symmetrischen Benzoins werden hier immer als Nebenprodukt erhalten (*Abb. 3-8*).

3.2.3 Permutatives Screening

Mit Hilfe der beiden vorhergehenden Screenings konnte gezeigt werden, dass sich bestimmte Kombinationen von aromatischen Aldehyden mit Hilfe der Enzyme BAL oder BFD H281A selektiv zu unsymmetrischen Benzoinen umsetzen lassen. Die bislang erhaltenen Ergebnisse erlauben aber keine allgemeinen Aussagen zum Donor/Akzeptor-Verhalten von aromatischen Aldehyden. Dem im Folgenden beschriebenen permutativen Screening liegt die Fragestellung zugrunde, inwieweit das Verhalten eines Aldehyds als selektiver Donor oder selektiver Akzeptor eine grundsätzliche Eigenschaft des Moleküls ist. Zu diesem Zweck werden unter den Bedingungen, die auch bei den vorhergehenden Screenings angewandt wurden, die Aldehyde 2-Brombenzaldehyd (**5**), 2-Iodbenzaldehyd (**6**), 2,6-Difluorbenzaldehyd (**10**), 2,3,5-Trifluorbenzaldehyd (**11**) und 2,3,4,5,6-Pentafluorbenzaldehyd (**12**) als potentielle Akzeptoren mit den Aldehyden 3-Cyanbenzaldehyd (**18**), 4-Brombenzaldehyd (**22**), 4-Trifluormethylbenzaldehyd (**24**), 3,4-Methylendioxybenzaldehyd (**29**), 3,5-Dimethoxybenzaldehyd (**30**) und 3,4,5-Trimethoxybenzaldehyd (**31**) als potentielle Donoren mit BAL als Katalysator umgesetzt (*Abb. 3-9*).



18, 22, 24, 29, 30, 31
selektiver Donor

5, 6, 10-12
selektiver Akzeptor

D22A6, D24A5-6, D29A5-6, D30A5-6, D31A5-6,

D18A10-12, D22A10-12, D24A10-12, D29A10-12, D30A10-12, D31A10-12,

Abb. 3-9a: Schematische Darstellung des permutativen Screenings.

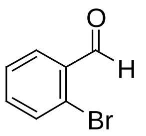
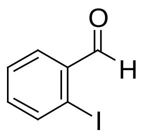
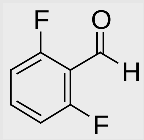
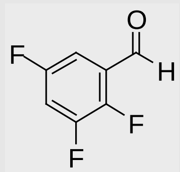
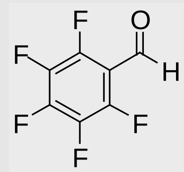
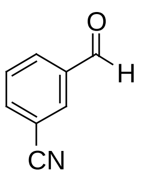
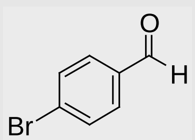
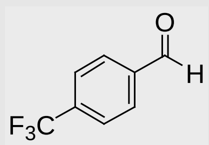
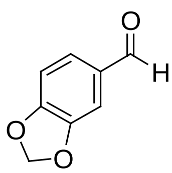
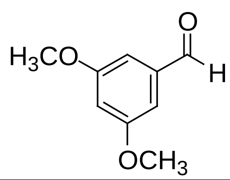
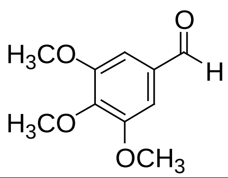
Selektive Akzeptor-Aldehyde				
5 	**6** 	**10** 	**11** 	**12** 
Selektive Donor-Aldehyde				
18 	**22** 	**24** 	**29** 	**30** 
31 				

Abb. 3-9b: Als potentielle Akzeptoren oder Donoren getestete aromatische Aldehyde.

In der *Tabelle 3-5* sind die Ergebnisse der Umsetzungen von 2-Brombenzaldehyd (**5**) und 2-Iodbenzaldehyd (**6**) mit den potenziellen Donoren **22**, **24**, **29**, **30**, **31** aufgeführt.

Donor		Akzeptor		Umsatz [%][73]	Benzoin-Verteilung[73]			Reaktions-Zeit[74] [h]
					DXAY + **DYAX** [%]	**Donor-Dimer** [%]	**Akzeptor-Dimer** [%]	
4-CF_3	**24**	2-Br	**5**	86	80	2	18	30
3,4-CH_2O_2	**29**	2-Br	**5**	59	80	12	8	30
3,5-$(CH_3O)_2$	**30**	2-Br	**5**	68	84	8	7	30
3,4,5-$(CH_3O)_3$	**31**	2-Br	**5**	98	48	49	3	120
4-Br	**22**	2-I	**6**	98	97	< 1	3	39
4-CF_3	**24**	2-I	**6**	98	77	< 1	23	63
3,4-CH_2O_2	**29**	2-I	**6**	72	> 99	< 1	< 1	63
3,5-$(CH_3O)_2$	**30**	2-I	**6**	85	> 99	< 1	< 1	21
3,4,5-$(CH_3O)_3$	**31**	2-I	**6**	5	> 99	< 1	< 1	63

Tab. 3-5: Ergebnisse des permutativen Screenings zwischen den Donoren **22**, **24** sowie **29-31** und den Akzeptoren **5** und **6**

Bei moderaten bis hohen Umsätzen werden bei den Reaktionen, an denen 2-Brombenzaldehyd (**5**) beteiligt ist, mit einer Ausnahme (Kombination **31**/**5**) die gemischten Benzoine **D24A5** bzw. **D29-31A5** als dominierende Hauptprodukte erhalten. Die Reaktionen verlaufen jedoch nicht vollkommen selektiv. 2-Brombenzaldehyd (**5**), der schon bei der Umsetzung mit Benzaldehyd (**1**) nicht als selektiver Akzeptor in der Gegenwart von BAL reagierte, wird auch bei diesen Reaktionen zum symmetrischen (*R*)-2,2'-Dibrom-benzoin (**DA5**) umgesetzt. Besonders hoch ist der Anteil an **DA5** bei der Reaktion von **5** mit 4-(Trifluormethyl)-benzaldehyd (**24**), der bei der BFD H281A-katalysierten Umsetzung mit 2-Chlorbenzaldehyd (**2**) als selektiver Donor identifiziert wurde. Bei den Umsetzungen von 3,4-Methylendioxybenzaldehyd (**29**), 3,5-Dimethoxybenzaldehyd (**30**) und 3,4,5-Trimethoxybenzaldehyd (**31**), die als Aldehyde mit hoher Donor-Selektivität bei BAL-katalysierten Umsetzungen mit 2-Chlorbenzaldehyd (**2**) identifiziert wurden, ist der Anteil am symmetrischem Benzoin **DA5** mit weniger als 10 % deutlich geringer. Im Vergleich zu den

Reaktionen mit 2-Chlorbenzaldehyd (**2**) als selektivem Akzeptor ist die Donor-Selektivität der Aldehyde **29**, **30** und **31** jedoch reduziert. Die symmetrischen Benzoine **DA29-31** werden in allen drei Fällen erhalten. Bei der Umsetzung von 3,4,5-(Trimethoxy)-benzaldehyds (**31**) ist der Anteil mit 49 % so hoch, dass das gemischte Benzoin nicht mehr das Hauptprodukt darstellt.

Hohe Selektivitäten liefern die Umsetzungen von 4-Brombenzaldehyd (**22**), 4-Trifluormethylbenzaldehyd (**24**), 3,4-Methylendioxybenzaldehyd (**29**), 3,5-Dimethoxybenzaldehyd (**30**) und 3,4,5-Trimethoxybenzaldehyd (**31**) mit 2-Iodbenzaldehyd (**6**), der bereits beim kombinierten Enzym/Akzeptor-Screening als selektiver Akzeptor bei BAL-katalysierten Reaktionen identifiziert wurde. Lediglich bei der Reaktion von 4-(Trifluormethyl)-benzaldehyd (**24**) mit dem Aldehyd **6** werden neben dem unsymmetrischen Benzoin, hier **D24A6**, größere Mengen eines symmetrischen Benzoins, in diesem Falle **DA24**, gebildet. In allen anderen Reaktionen reagieren die Aldehyde **22** und **29-31** selektiv als Donoren und 2-Iodbenzaldehyd (**6**) selektiv als Akzeptor. Mit Ausnahme der Umsetzung der Aldehyde **31** und **6** verlaufen die hochselektiven Reaktionen außerdem mit hohen bis ausgezeichneten Umsätzen (*Tab. 3-5, Abb. 3-10*).

Bei der Umsetzung der mehrfach-fluor-substituierten Benzaldehyd-Derivate 2,6-Difluorbenzaldehyd (**10**), 2,3,5-Trifluorbenzaldehyd (**11**) und 2,3,4,5,6-Pentafluorbenzaldehyd (**12**) mit 3-Cyanbenzaldehyd (**18**), 4-Brombenzaldehyd (**22**), 4-Trifluormethylbenzaldehyd (**24**), 3,4-Methylendioxybenzaldehyd (**29**), 3,5-Dimethoxybenzaldehyd (**30**) und 3,4,5-Trimethoxybenzaldehyd (**31**) werden bei guten bis sehr guten Umsätzen die gemischten Benzoine immer als Hauptprodukte der Reaktion erhalten. Hohe Selektivitäten werden vor allem bei den Umsetzungen mit 2,3,4,5,6-Pentafluorbenzaldehyd (**12**) erreicht. Die Aldehyde **22**, **24** und **29-31** reagieren mit hoher Selektivität als Donoren und der Aldehyd **12** mit hoher Selektivität als Akzeptor (*Abb. 3-10*). Lediglich bei der Umsetzung von 3-Cyanbenzaldehyd (**18**) mit dem Aldehyd **12** erfolgt keine Reaktion. Bei den Umsetzungen, die mit 2,6-Difluorbenzaldehyd (**10**) und 2,3,5-Trifluorbenzaldehyd (**11**) durchgeführt werden, ist häufig die Bildung eines oder sogar beider symmetrischer Benzoine in größerem Umfang zu beobachten. Werden beide symmetrischen Produkte erhalten, kann nicht ausgeschlossen werden, dass es sich bei dem dazugehörigen gemischten Benzoin um ein Gemisch der beiden möglichen Isomeren handelt (**D22A10**/**D10A22**, **D18A11**/**D11A18**, **D24A11**/**D11A24**). Mit hoher wenngleich

auch nicht mit 100 %-iger Selektivität werden die unsymmetrischen Benzoine **D30A10**, **D22A11**, **D29A11** und **D30A11** erhalten (*Abb. 3-10*).

Donor		Akzeptor		Umsatz [%][73]	Benzoin-Verteilung[73]			Reaktions-Zeit[74] [h]
					DXAY + DYAX [%]	**Donor-Dimer** [%]	**Akzeptor-Dimer** [%]	
3-CN	**18**	2,6-F_2	**10**	> 99	71	25	4	18
4-Br	**22**	2,6-F_2	**10**	98	66	23	11	64
4-CF_3	**24**	2,6-F_2	**10**	> 99	79	14	7	18
3,4-CH_2O_2	**29**	2,6-F_2	**10**	97	72	27	1	18
3,5-$(CH_3O)_2$	**30**	2,6-F_2	**10**	>99	96	4	< 1	3
3,4,5-$(CH_3O)_3$	**31**	2,6-F_2	**10**	93	84	16	< 1	18
3-CN	**18**	2,3,5-F_3	**11**	89	66	12	22	24
4-Br	**22**	2,3,5-F_3	**11**	> 99	90	2	8	50
4-CF_3	**24**	2,3,5-F_3	**11**	94	78	12	10	17
3,4-CH_2O_2	**29**	2,3,5-F_3	**11**	40	94	6	< 1	24
3,5-$(CH_3O)_2$	**30**	2,3,5-F_3	**11**	98	92	2	7	18
3,4,5-$(CH_3O)_3$	**31**	2,3,5-F_3	**11**	> 99	83	< 1	17	24
3-CN	**18**	2,3,4,5,6-F_5	**12**	< 1	---	---	---	90
4-Br	**22**	2,3,4,5,6-F_5	**12**	> 99	97	< 1	3	64
4-CF_3	**24**	2,3,4,5,6-F_5	**12**	76	96	4	< 1	90
3,4-CH_2O_2	**29**	2,3,4,5,6-F_5	**12**	> 99	> 99	< 1	< 1	90
3,5-$(CH_3O)_2$	**30**	2,3,4,5,6-F_5	**12**	> 99	> 99	< 1	< 1	3
3,4,5-$(CH_3O)_3$	**31**	2,3,4,5,6-F_5	**12**	> 99	92	< 1	8	90

Tab. 3-6: Ergebnisse des permutativen Screenings zwischen den Donoren **18**, **22**, **24** sowie **29-31** und den Akzeptoren **10**, **11** und **12**.

Insgesamt kann aus den gewonnenen Daten abgeleitet werden, dass Aldehyde ein generelles Verhalten entweder als Donor oder als Akzeptor besitzen. Die Ausnutzung dieses Verhaltens zur selektiven Synthese eines unsymmetrischen Benzoins gelingt dann, wenn ein Aldehyd von hoher Donor-Selektivität mit einem Aldehyd hoher Akzeptor-Selektivität kombiniert wird. Eine selektive Synthese von gemischten Benzoinen durch Ausnutzung eines besonders ausgeprägten selektiven Verhaltens nur eines der beiden Reaktionspartner gelingt nicht. Wie auch schon beim Donor-Screening erschwert das breite Substratspektrum der BAL die vollständig selektive Synthese gemischter Benzoine. Die Entstehung kleiner Mengen an symmetrischem Benzoin muss häufig in Kauf genommen werden.

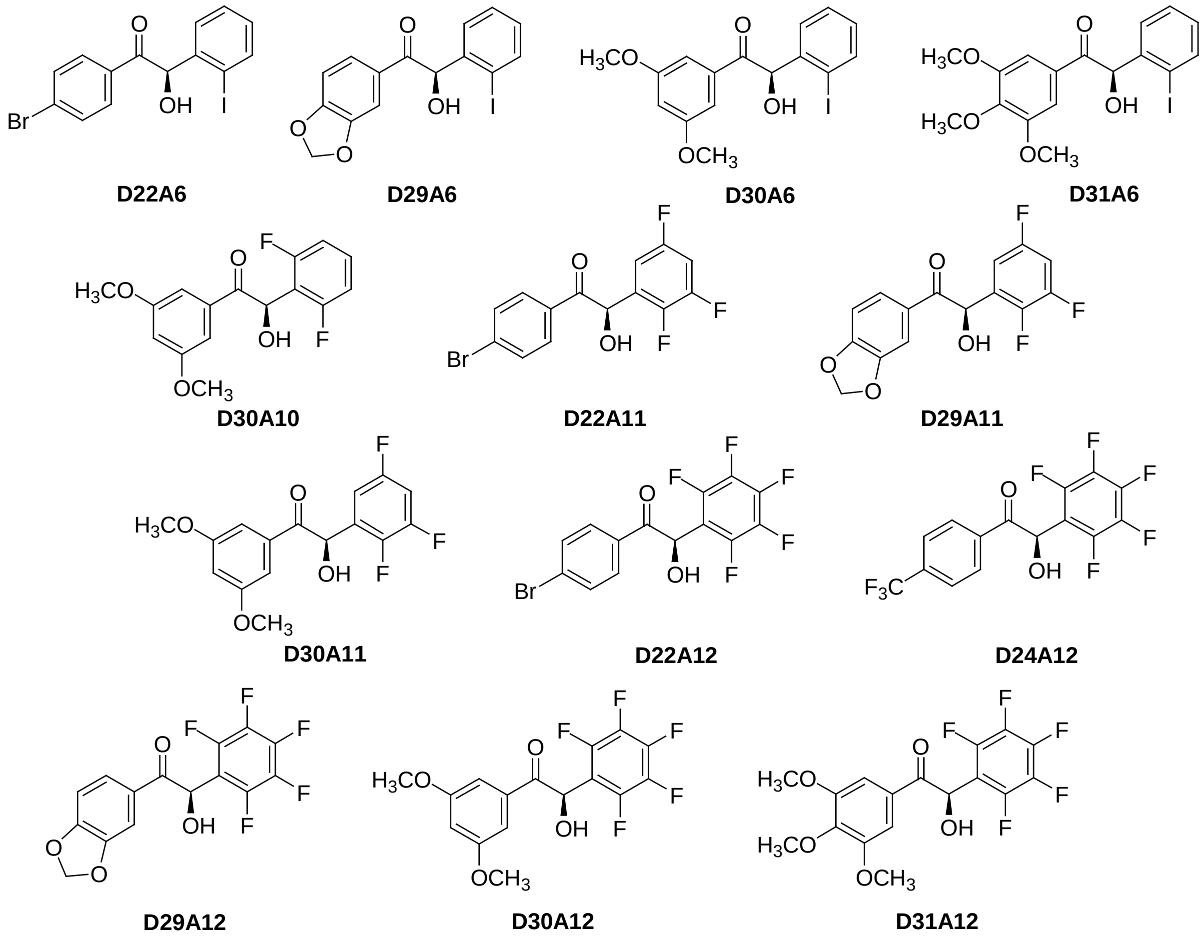
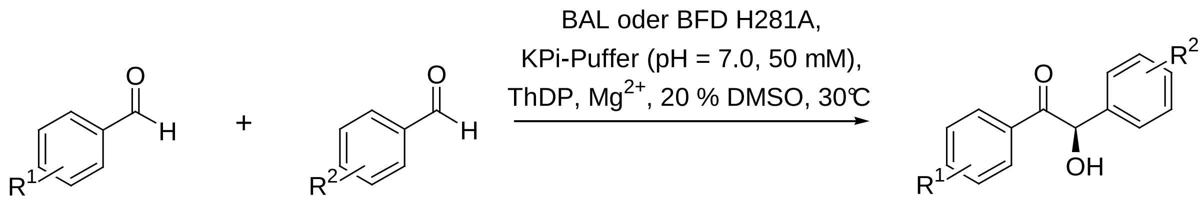


Abb. 3-10: Unsymmetrische Benzoine, die sich den Ergebnissen des permutativen Screenings entsprechend selektiv erhalten lassen.

3.3 Asymmetrische Synthese unsymmetrischer Benzoine im präparativen Maßstab

Mit Hilfe der im Kapitel 3.2 beschriebenen Screenings ist es gelungen, ein Konzept zu etablieren, nachdem sich unsymmetrische Benzoine in einer Kreuzkupplungsreaktion selektiv synthetisieren lassen. Die zur Auswertung der im analytischen Maßstab durchgeführten Versuche genutzte GC-MS-Analytik erlaubt dabei die Bestimmung der Art und des Anteils der im Reaktionsgemisch befindlichen Produkte in einem gewissen Rahmen.[73] Um exaktere sowie zusätzliche Informationen über die Produkte und den Reaktionsverlauf zu erhalten und vor allen Dingen um die präparative Nutzbarkeit der entwickelten Synthesestrategie unter Beweis zu stellen, werden ausgesuchte, selektiv erhältliche, unsymmetrische Benzoine im präparativen Maßstab dargestellt (*Abb. 3-11, Tab. 3-7*). Die präparativen Ansätze werden in einem Maßstab von 45 bis 250 mL Reaktionsvolumen durchgeführt. Die Zusammensetzung des Reaktionsgemisches entspricht dem der analytischen Ansätze. Lediglich die Enzymmenge wird reduziert (vergl. *Abb. 3-11*). Die gemischten (*R*)-Benzoine werden bei diesen Synthesen im Rahmen der Messgenauigkeit[73] ohne Verluste bezüglich Umsatz und Selektivität erhalten. Die Charakterisierung der Verbindungen erfolgt mittels NMR-Analytik, Elementaranalyse, Drehwertbestimmung sowie HPLC- und CD-Messungen (*Tab. 3-7*).

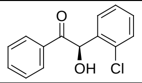
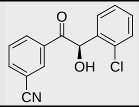
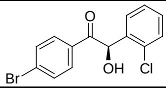
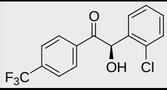
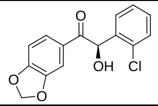
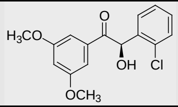
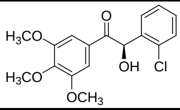
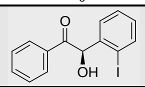
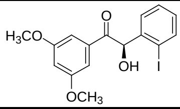
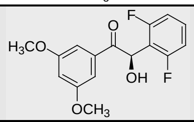
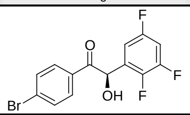
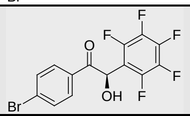
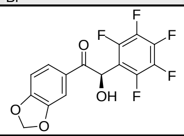


selektiver Donor | selektiver Akzeptor | unsymmetrisches (*R*)-Benzoin

Reaktionsbedingungen:

Konz. Donor-Aldehyd:	20 mM	ThDP:	0.5 mM (BFD H281A)
Konz. Akzeptor-Aldehyd:	20 mM		0.1 mM (BAL)
Phosphatpuffer:	50 mM, pH 7.0	Enzym-Menge (Lyophylisat):	
DMSO:	20 % (v/v)		5.0 mg mL^{-1}; 128 U mL^{-1} (BFD H281A)[a]
$MgCl_2$:	2.5 mM (BFD H281A)		0.2 mg mL^{-1}; 0.35 U mL^{-1} (BAL)
	2.0 mM (BAL)	Reaktionszeit, Temperatur:	24-48 h, 30℃

Abb. 3-11: Reaktionsbedingungen bei der Darstellung von unsymmetrischen (*R*)-Benzoinen im präparativen Maßstab. [a]Hierbei handelt es sich um die Decarboxylase-Aktivität der Benzoylformiat-decarboxylase H281A (siehe auch Kapitel 6.2.1).

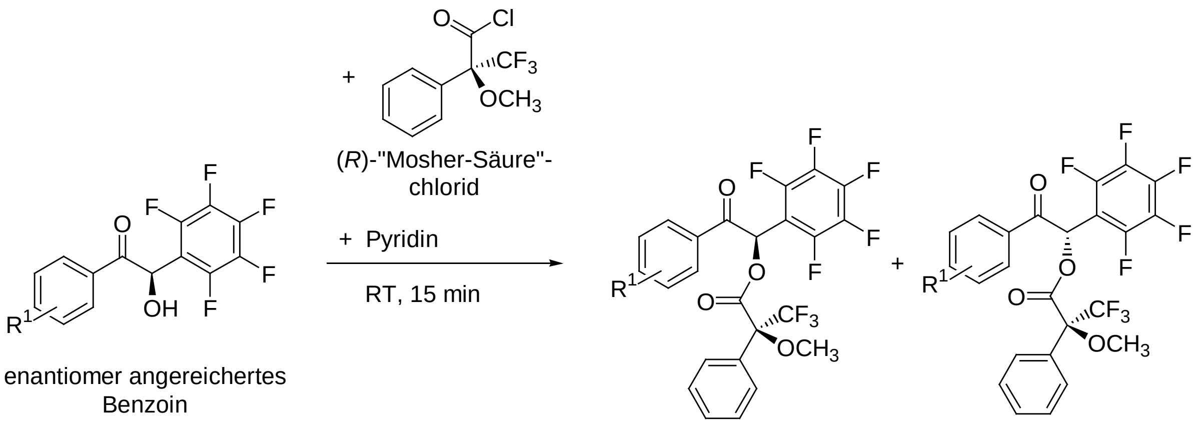
Unsymmetrisches (*R*)-Benzoin	Bezeichnung	Enzym	Umsatz[a] [%]	Selektivität[b] [%]	*ee* [%]	Drehwert $[\alpha]_D^{25}$ ($CHCl_3$)[c]
	**D1A2**	BFD H281A	94	87[d]	> 99	- 338.0
	**D18A2**	BFD H281A	> 99	> 99	90	- 110.9 *ee* = 44 %
	**D22A2**	BFD H281A	90	95	95	- 216.4
	**D24A2**	BFD H281A	75	> 99	93	- 215.0
	**D29A2**	BAL	98	83[d]	> 99	- 316.3
	**D30A2**	BAL	> 99	95	> 99	- 302.1
	**D31A2**	BAL	82	97	> 99	- 319.4
	**D1A6**	BAL	91	92	95	- 317.0
	**D30A6**	BAL	87	> 99	> 99	- 327.6
	**D30A10**	BAL	> 99	91	97.5	- 115.1
	**D22A11**	BAL	96	85[d]	62	- 38.3
	**D22A12**	BAL	> 99	> 99	n.b.	- 52.4
	**D29A12**	BAL	76	95	n.b.	- 102.7

[a]Die erzielten Umsätze der präparativen Ansätze wurden mittels GC-MS- oder NMR-Analyse bestimmt. [b]Die erzielten Selektivitäten der präparativen Ansätze wurden mittels NMR-Analyse bestimmt. [c]Die aus den spezifischen Drehungen [α] berechenbaren molaren Drehungen [ϕ] sind bei den analytischen Daten aufgeführt. [d]Welche Benzoine als weitere Produkte der Reaktion auftreten, kann den Tabellen 3-1, 3-3 und 3-6 entnommen werden.

Tab. 3-7: Ergebnisse der Synthesen von unsymmetrischen (*R*)-Benzoinen im präparativen Maßstab.

Mit Ausnahme der Verbindungen (*R*)-2’-Chlor-3-cyan-benzoin (**D18A2**) und (*R*)-4-Brom-2’,3’,5’-trifluor-benzoin (**D22A11)** werden die Benzoine mit hoher bis exzellenter Enantiomerenreinheit (*ee* = 93->99 %) erhalten. Im Falle von **D18A2** ergibt die *online*-Verfolgung der Enantiomerenüberschuss-Entwicklung mittels HPLC, dass das Produkt enzymatisch mit einem *ee* von mindestens 90 % gebildet wird. Offensichtlich racemisiert die Verbindung aber bereits im Reaktionsgemisch. Nach der Aufarbeitung weist die Verbindung noch einen Enantiomerenüberschuss von 44 %, nach mehreren Wochen Lagerung bei - 18°C von 5 % auf. Die Ursache für die Racemisierung gerade dieser Verbindungen ist unbekannt.

Die Bestimmung der Enantiomerenreinheit der Moleküle (*R*)-4-Brom-2’,3’,4’,5’,6’-pentafluor-benzoin (**D22A12**) und (*R*)-3,4-Methylendioxy-2’,3’,4’,5’,6’-pentafluor-benzoin (**D29A12**), deren Bildung zumindest in gewissem Umfang asymmetrisch erfolgt, wie die gemessenen Drehwerte beweisen, kann mittels HPLC-Analytik nicht durchgeführt werden, da die als Standard benötigten racemischen Verbindungen ***rac*-D22A12** und ***rac*-D29A12** nicht dargestellt werden konnten. Auch eine NMR-gestützte Bestimmung der Enantiomerenüberschüsse durch Überführung der Enantiomere in Diastereomere mittels Veresterung mit einem enantiomerenreinen, chiralen Carbonsäure-chlorid gelingt nicht. Bei der Umsetzung der unsymmetrischen Benzoine mit dem (*R*)-“Mosher-Säure“-chlorid kommt es zur Racemisierung (*Abb. 3-12*).[78,79]



D22A12 R = 4-Br,
D29A12 R = 3,4-CH_2O_2

***(S,R)*-36** (R = 4-Br)
***(S,R)*-37** (R = 3,4-CH_2O_2)

***(S,S)*-36** (R = 4-Br)
***(S,S)*-37** (R = 3,4-CH_2O_2)

Abb. 3-12: Racemisierung der beiden Benzoine **D22A12** und **D29A12** bei der Überführung in ihre „Mosher-Säure“-Derivate.[78]

Wie im vorhergehenden Abschnitt erwähnt, erfolgt die Bestimmung des Enantiomeren-überschusses mit Hilfe von HPLC-Messungen, bei denen die racemischen, unsymmetrischen

Benzoine als Standard verwendet werden. Auch bei der NMR-Analyse sind die racemischen Verbindungen von Bedeutung. Durch Vergleich der Spektren der enzymatisch erhaltenen Produkte mit denen der racemischen Produkte, lässt sich die Konstitution des bei der enzymatischen Synthese erhaltenen Isomers bestimmen. Außerdem kann anhand der NMR-Spektren auch die Selektivität überprüft werden, mit der dieses Isomer gebildet wird. Die Synthese der racemischen, unsymmetrischen Benzoine erfolgt nach *S. Hünig et al.* in drei Schritten:[14a,b] Benzaldehyd-Derivate werden mit Trimethylsily-cyanid und Zinkiodid zu geschützten Cyanhydrinen‡ umgesetzt. Im zweiten Schritt werden diese zunächst mit LDA in Organo-Lithium-Verbindungen umgewandelt, welche anschließend mit dem zweiten Benzaldehyd-Molekül zum Trimethylsilyl-geschützten Benzoin§ reagieren. Abspaltung der Trimethylsilyl-Schutzgruppe unter sauren Bedingungen liefert das freie, racemische, gemischte Benzoin (*Abb. 3-13*).

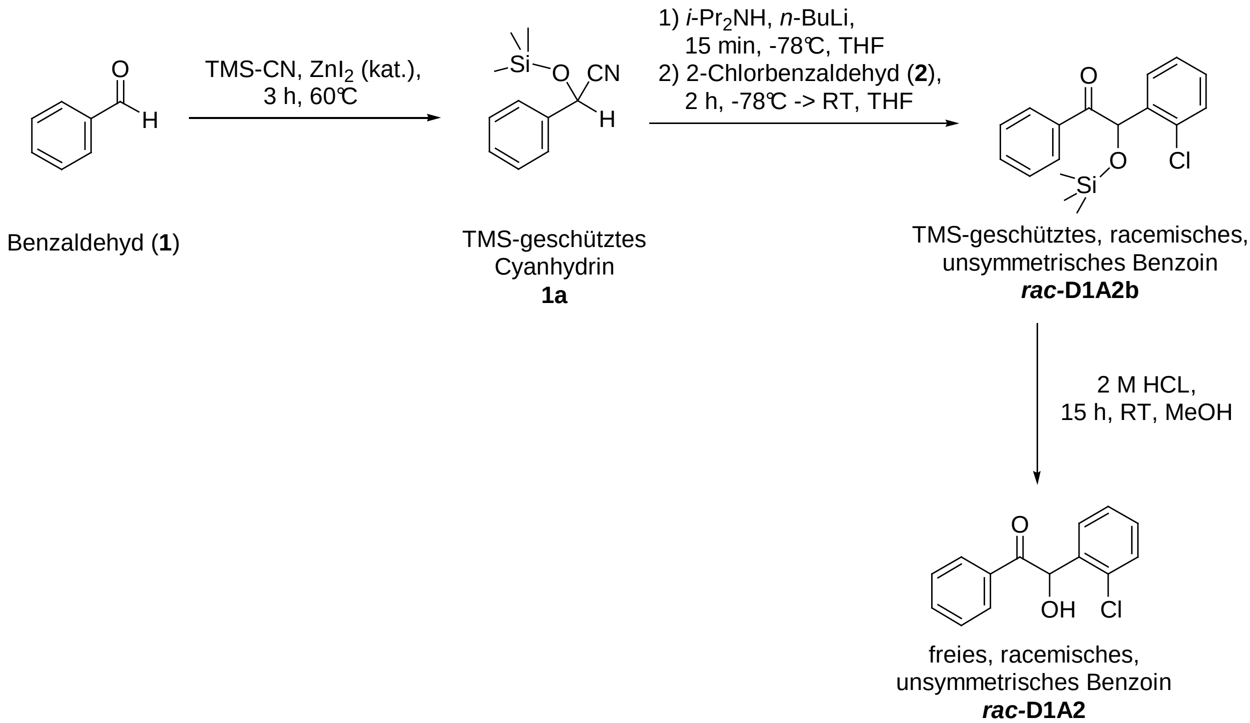
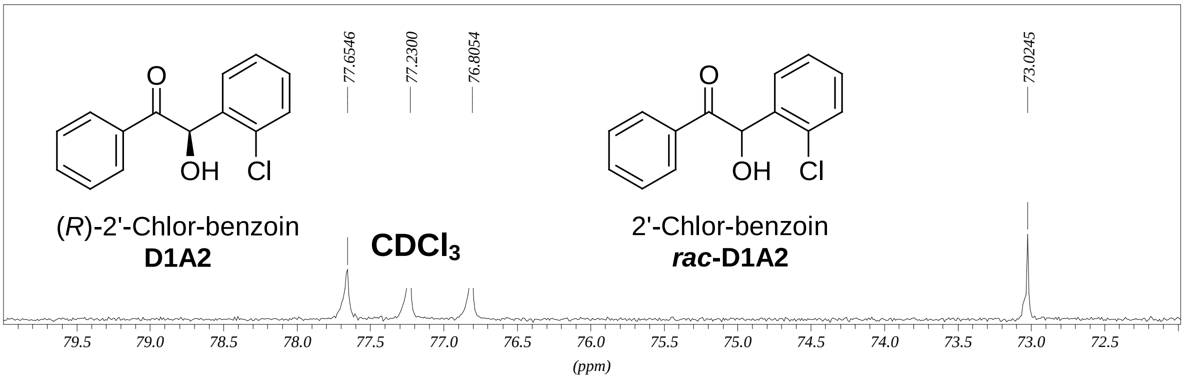


Abb. 3-13: Synthese von racemischen, unsymmetrischen Benzoinen nach *S. Hünig et al.* gezeigt am Beispiel des racemischen 2'-Chlor-benzoins (***rac*-D1A2**).[14a,b]

‡ Für die im Rahmen dieser Arbeit hergestellten Trimethylsilyl-geschützten Cyanhydrine soll die Nomenklatur folgender Art gelten: **Xa**. **X** ist dabei eine Zahlenwert, der dem Benzaldehyd-Derivat entspricht, aus dem das Cyanhydrin gebildet wurde; **a** steht für Trimethylsilyl-geschütztes Cyanhydrin. Die Verbindung **1a** ist dementsprechend das Trimethylsilyl-geschützte Cyanhydrin, welches aus dem Benzaldehyd **1** gebildet wurde.

§ Für die im Rahmen dieser Arbeit hergestellten Trimethylsilyl-geschützten, racemischen Benzoine soll die Nomenklatur folgender Art gelten: **DXAYb**. Die Bezeichnung **DXAY** entspricht dabei der bereits beschriebenen Nomenklatur für die unsymmetrischen Benzoine; **b** steht für Trimethylsilyl-geschützt. Die Verbindung **D1A2b** ist dementsprechend das Trimethylsilyl-geschützte, unsymmetrische Benzoin, das aus den Aldehyden **1** und **2** gebildet wird.

Für alle im präparativen Maßstab synthetisierten Verbindungen (Ausnahme: **D22A12**, **D29A12**; siehe oben) wird mittels der so generierten racemischen gemischten Benzoine und NMR-Analytik nachgewiesen, dass die enzymatische Kreuzkupplung selektiv eines der beiden Konstitutionsisomere liefert. Zudem wird auf diese Weise belegt, dass das postulierte Donor/Akzeptor-Verhalten der Aldehyde zutrifft, da die chemischen Verschiebungen der enzymatisch und der chemisch synthetisierten Verbindungen identisch sind. Wie mehrfach festgestellt wird, trifft dies bei zwei gemischten Benzoinen, die Konstitutionsisomere der gleichen Summenformel sind, nicht zu. Besonders charakteristisch sind die Verschiebungen der Carbinol-Kohlenstoffatome. *Abbildung 3-14* verdeutlicht dies am Beispiel der Konstitutionsisomere ***rac*-D1A2** und ***rac*-D2A1**. Die Verschiebungen der enzymatisch dargestellten Verbindung **D1A2** entsprechen denen der Verbindung ***rac*-D1A2**. Der Ausschnitt aus dem Spektrum der Verbindung ***rac*-D2A1** zeigt auch die bereits erwähnte Problematik der Isomerisierung von gemischten Benzoinen. Neben dem Signal des Carbinol-C-Atoms von ***rac*-D2A1** ist auch das Signal des entsprechenden C-Atoms des Isomers ***rac*-D1A2** erkennbar.



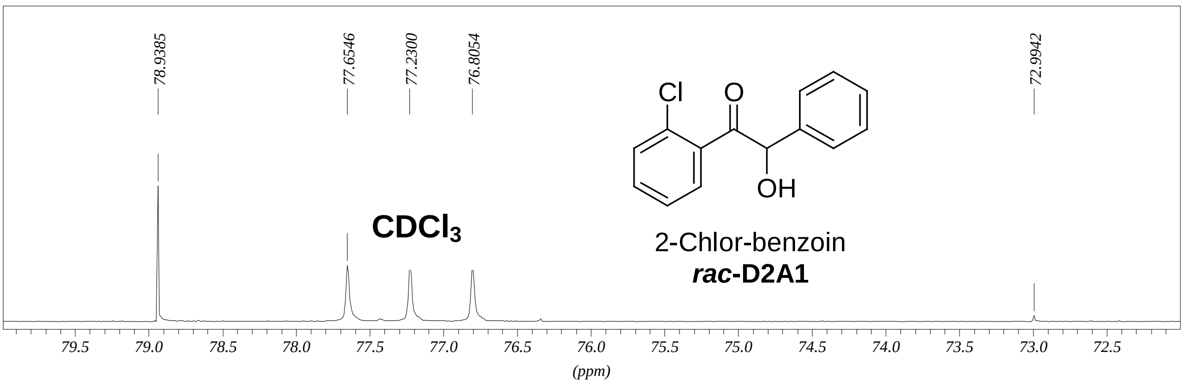
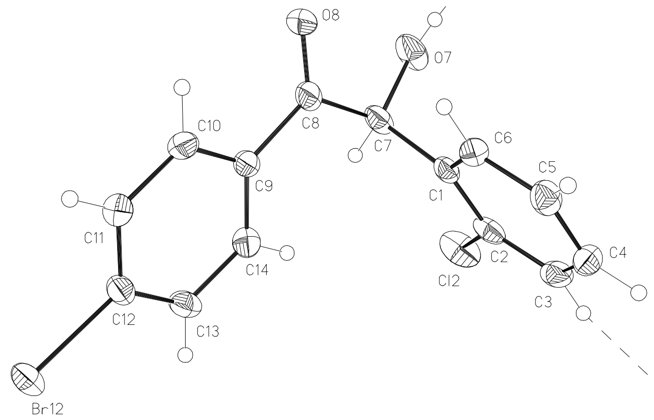
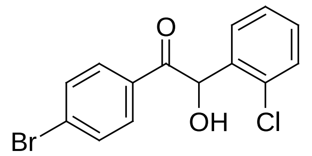


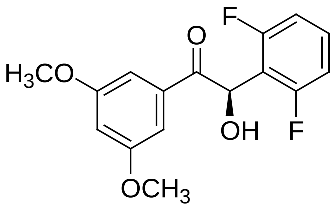
Abb. 3-14: Ausschnitte aus den ^{13}C-NMR-Spektren der Benzoine **D1A2**/***rac*-D1A2** und ***rac*-D2A1**, welche die Verschiebung der Carbinol-C-Atome zeigen.

Einen definitiven Beweis dafür, dass die mit Hilfe des Donor/Akzeptor-Konzeptes postulierten Konstitutionen der unsymmetrischen Benzoine zutreffend sind, liefern Röntgen-Kristallstrukturanalysen, wie sie von den Verbindungen ***rac*-D22A2** und **D30A10** angefertigt wurden (*Abb. 3-15*).





4-Brom-2'-chlor-benzoin
***rac*-D22A2**



(*R*)-2',6'-Difluor-3,5-dimethoxy-benzoin
D30A10

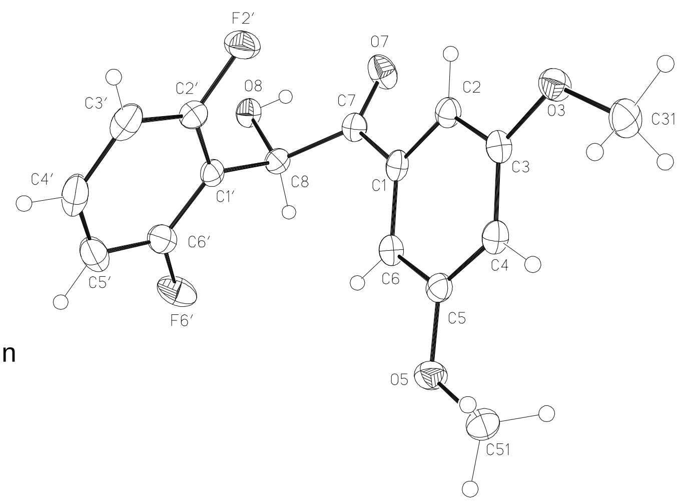


Abb. 3-15: Mittels Röntgen-Kristallstrukturanalyse bestimmte Konstitution der unsymmetrischen Benzoine ***rac*-D22A2** und **D30A10**.

Auch mittels UV/VIS-Spektroskopie können Hinweise zur Konstitution der unsymmetrischen Benzoine erhalten werden. Ausgenutzt wird dabei die Tatsache, dass die Substituenten am aromatischen Ring, der an die Carbonyl-Funktion gebunden ist, die Wellenlänge beeinflussen, bei welcher es zum π-π*-Elektronenübergang eines Bindungselektrons der Carbonyl-Funktion kommt. Die *Abbildung 3.16* zeigt die Spektren von (*R*)-Benzoin (**DA1**), (*R*)-2'-Chlorbenzoin (**D1A2**) und (*R*)-2'Iod-benzoin (**D1A6**). Der π-π*-Übergang erfolgt einheitlich bei 247-248 nm. Dies ist ein deutlicher Hinweis darauf, dass in allen drei Fällen der Donor-Aldehyd der gleiche, hier Benzaldehyd (**1**), ist. Ebenso verhält es sich mit den

UV-Spektren von (*R*)-4,4'-Dibrom-benzoin (**DA22**), (*R*)-4-Brom-2'-chlor-benzoin (**D22A2**) und (*R*)-4-Brom-2',3',4',5',6'-pentafluor-benzoin (**D22A12**) (Absorptionsmaximum bei 260-261 nm) sowie jenen von (*R*)-3,3',5,5'-Tetramethoxy-benzoin (**DA30**), (*R*)-2'-Chlor-3,5-dimethoxy-benzoin (**D30A2**), (*R*)-3,5-Dimethoxy-2'-iod-benzoin (**D30A6**) und (*R*)-2',6'-Difluor-3,5-dimethoxy-benzoin (**D30A10**) (Absorptionsmaximum bei 266-271 nm).

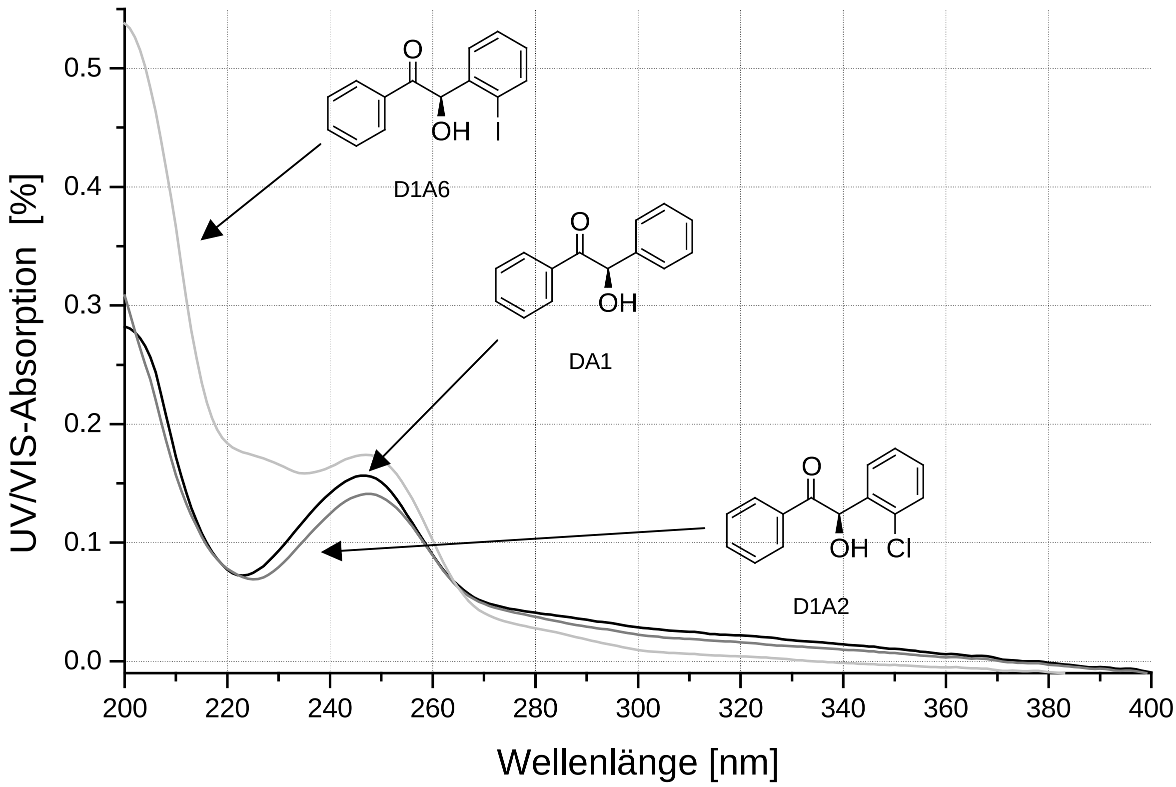


Abb. 3-16: UV/VIS-Spektren der Verbindungen **DA1**, **D1A2** und **D1A6** in einem Wellenlängenbereich von 200-400 nm gemessen in Acetonitril.

Trotz dieser Ergebnisse eignet sich die UV/VIS-Spektroskopie alleine nicht zur Konstitutions-Analyse der enzymatisch generierten, unsymmetrischen Benzoine, denn es besteht nur in einigen Fällen Zugang zum jeweiligen (racemischen) Konstitutions-Isomer und damit zu dessen UV/VIS-Spektrum.[80] Dieses ist aber erforderlich, da die Substituenten von Donor- und Akzeptor-Aldehyden einen ähnlichen Einfluss auf die Wellenlänge des π-π*-Übergangs haben können (*Abb. 3-17*). So liegen die Absorptions-Maxima der unsymmetrischen Benzoine **D30A2** und **D30A6** bei 271 nm bzw. bei 269 nm. Bei dem symmetrischen (*R*)-2,2'-Dichlor-benzoin (**DA2**) erfolgt der π-π*-Übergang bei 272 nm. Das Chlor-Atom in der *ortho*-Position wirkt sich demnach ähnlich wie die beiden Methoxy-Substituenten in der *meta*-

Position auf den Elektronen-Übergang aus. Eine Aussage bezüglich der Konstitution kann deshalb nur nach exaktem Abgleich der Spektren beider Isomere erfolgen.

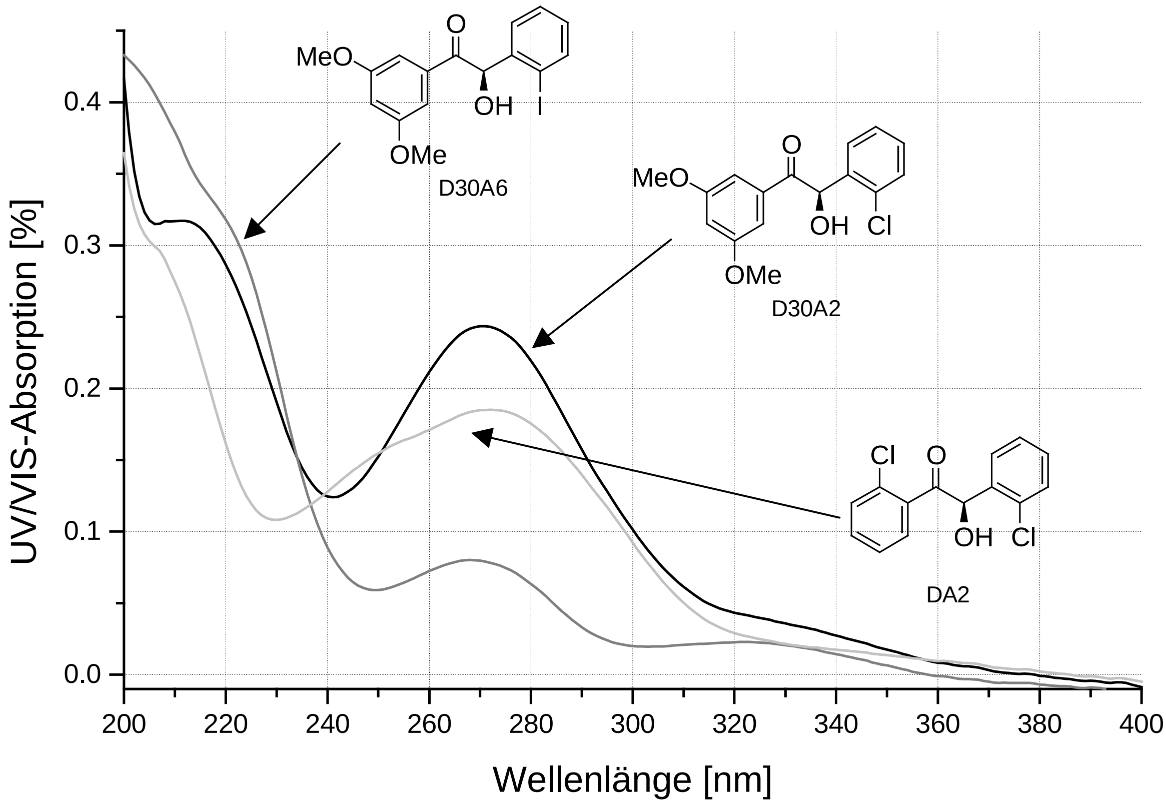
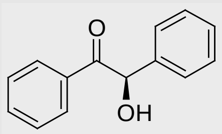
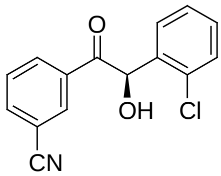
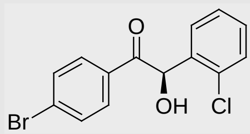
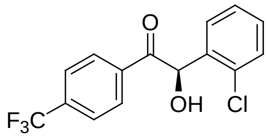
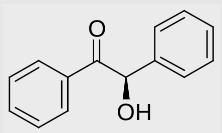
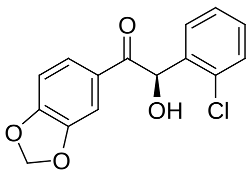
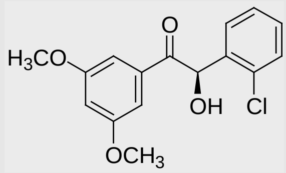
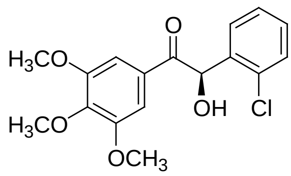
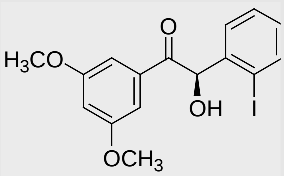
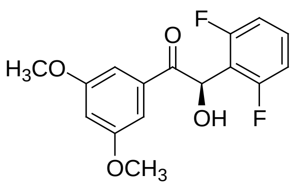


Abb. 3-17: UV/VIS-Spektren der Verbindungen **D30A2**, **D30A6** und **DA2** in einem Wellenlängenbereich von 200-400 nm gemessen in Acetonitril.

Ein in Hinblick auf die enzymatische Synthese gleichfalls interessanter Aspekt ist die Frage nach der relativen Aktivität, mit der das entsprechende Enzym die gemischten Benzoine generiert. Hierbei stellt sich allerdings das Problem, dass analytisch eine Unterscheidung zwischen der Ligase-Aktivität, mit der die unsymmetrischen Benzoine gebildet werden, und der Aktivität, mit der die symmetrischen Produkte gebildet werden, nicht möglich ist. Die durchgeführten Versuche zeigen, dass gerade in der Anfangsphase der Reaktion die Selektivität eine andere sein kann als nach einigen Stunden. Die GC-MS-Messungen lassen in diesen Fällen vermuten, dass zunächst bevorzugt die symmetrischen Produkte gebildet und diese dann in einer Retro-Benzoin-Kondensation wieder gespalten werden, um schließlich in einer erneuten Benzoin-Kondensation mit einem anderen Aldehyd das gemischte Produkt zu ergeben. Somit ist die Bestimmung einer Kreuzkupplungs-Aktivität selbst bei Reaktionen, die letztlich selektiv ein Produkt bilden, prinzipiell nicht möglich. Um dennoch einen Anhaltspunkt zu erhalten, in welchem Umfang sich die unterschiedlichen Substrate auf die

Enzym-Aktivität auswirken, wird die Gesamt-Aktivität für einige der präparativ dargestellten Produkte mit Hilfe von HPLC-Messungen untersucht. Zu diesem Zweck werden Ansätze im analytischen Maßstab unter den schon mehrfach beschriebenen Bedingungen mit dem entsprechenden Enzym versetzt und die Reaktion nach möglichst kurzer Zeit durch Extraktion mit Ethylacetat gestoppt. Je nach Substratkombination ist eine mittels HPLC quantifizierbare Produktkonzentration nach 0.5-3.0 h erreicht. Die Umsätze werden gegen einen Blindwert (analytischer Ansatz ohne Enzym-Zugabe) bestimmt. Als Standardreaktion dient die Umsetzung von Benzaldehyd (**1**) zu (*R*)-Benzoin (**DA1**) mit den Enzymen BFD H281A und BAL. Die erhaltenen Daten, die lediglich einen groben Richtwert darstellen sollen, sind in der *Tabelle 3-8* aufgeführt.

Rel. Aktivität von BFD H281A bei der Synthese verschiedener gemischter Benzoine			
DA1  rel. Aktivität: 100 %	**D18A2**  rel. Aktivität: 20 %	**D22A2**  rel. Aktivität: 11 %	**D24A2**  rel. Aktivität: 12 %

Rel. Aktivität von BAL bei der Synthese verschiedener gemischter Benzoine			
DA1  rel. Aktivität: 100 %	**D29A2**  rel. Aktivität: 13 %	**D30A2**  rel. Aktivität: 97 %	**D31A2**  rel. Aktivität: 32 %
D30A6  rel. Aktivität: 52 %	**D30A10**  rel. Aktivität: 52 %		

Tab. 3-8: Relative Enzym-Aktivitäten bei der Kreuz-Benzoin-Kondensation.

Wie deutlich zu sehen ist, verursachen die Substituenten vor allem bei der BFD-Mutante einen starken Abfall der Aktivität. Bei BAL ist die Aktivität insbesondere dann herabgesetzt, wenn der Donor-Aldehyd in der *para*-Position substituiert ist. Auf die vergleichsweise unempfindlichen HPLC-Messungen wird zurückgegriffen, da ein zur Quantifizierung

geeigneter UV- oder Farb-Assays zur Bestimmung der hier untersuchten Ligase-Aktivität bislang unbekannt ist.

3.4 Bestimmung der absoluten Konfiguration

Da bei der enzymatischen Synthese unsymmetrischer Benzoine mit den Enzymen BAL oder BFD H281A die selben oder zumindest sehr ähnliche sterische und elektronische Bedingungen im Active site des Enzyms herrschen, wie bei der Synthese der bekanntermaßen (*R*)-konfigurierten symmetrischen Benzoine mittels BFD[51a] oder BAL[51b], war schon zu Beginn der Untersuchungen anzunehmen (und wurde in den vorhergehenden Kapiteln vorausgesetzt), dass auch diese (*R*)-Konfiguration besitzen. Unterstützt wird diese Annahme auch dadurch, dass die unsymmetrischen Benzoine ebenso wie die symmetrischen (*R*)-Verbindungen ausnahmslos eine negativen optische Drehung aufweisen. Weil ein Beweis für die (*R*)-Konfiguration, mangels literaturbeschriebener Daten jedoch aussteht, erfolgen verschiedene Untersuchungen zu diesem Aspekt.

Nachdem verschiedene Versuche gezeigt haben, dass eine Bestimmung der absoluten Konfiguration von Benzoinen mittels der von *H. S. Mosher et al.*[78] entwickelten NMR-Methode, aufgrund zu geringer Differenzen bei den chemischen Verschiebungen der entsprechenden Diastereomere nicht möglich ist, erfolgt zunächst die asymmetrische, chemische Synthese von (*R*)-2'-Chlor-benzoin (**D1A2**) (*Abb. 3-18*).

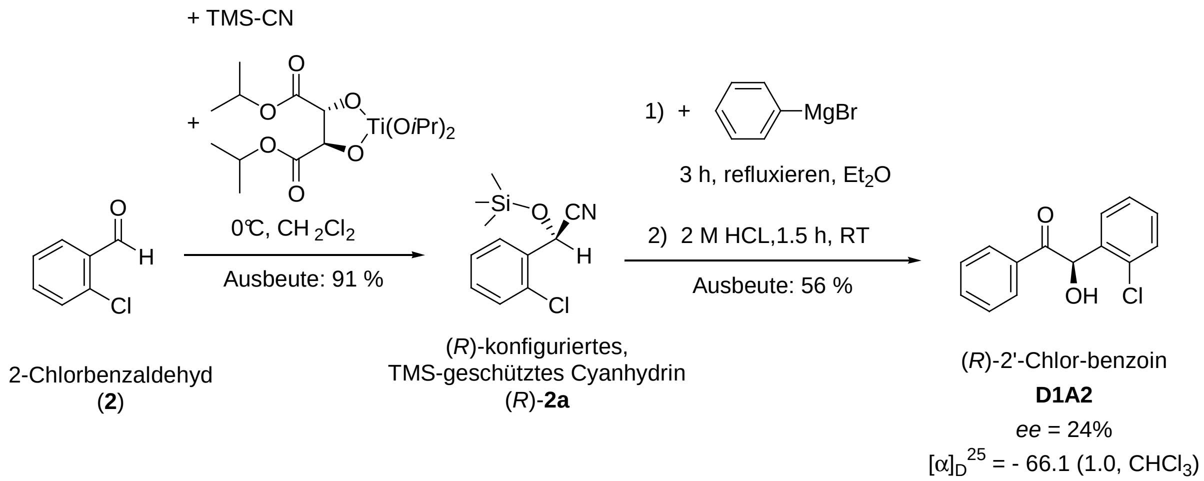
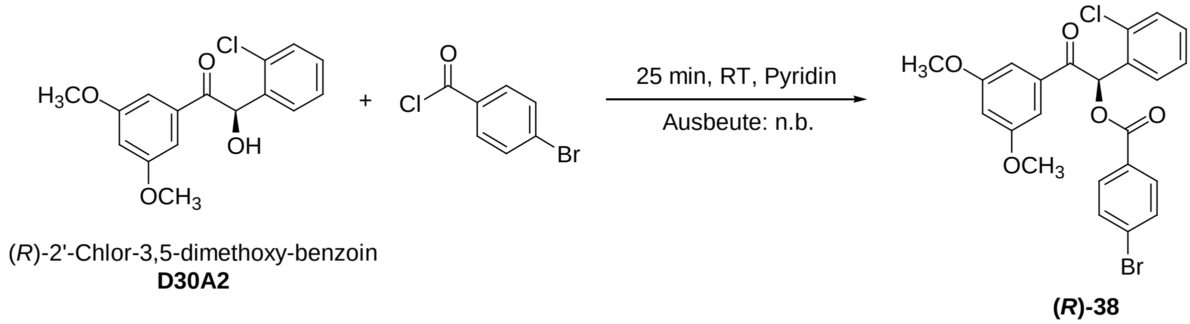


Abb. 3-18: Chemische, asymmetrische Synthese des unsymmetrischen (*R*)-Benzoins **D1A2**.

Dazu wird das enantiomer angereicherte Trimethylsilyl-geschützte (*R*)-Cyanhydrin ***(R)*-2a** durch asymmetrische Addition von Trimethylsilyl-cyanid an den aromatischen Aldehyd **2**,

katalysiert durch einen (*R*,*R*)-konfigurierten Ti-Tartrat-Katalysator, dargestellt. Das geschützte Cyanhydrin ***(R)*-2a** wird anschließend mit Phenyl-magnesium-bromid umgesetzt. Das freie gemischte Benzoin **D1A2** wird nach Entfernung der Trimethylsilyl-Gruppe unter sauren Bedingungen erhalten. Für die isolierte Verbindung wird ein Enantiomerenüberschuss von 24 % zugunsten des auch bei der enzymatischen Synthese erhaltenen Enantiomers bestimmt (HPLC). Die optische Drehung beträgt – 66.1° (1.0, $CHCl_3$). Beides untermauert das Postulat, nach welchem bei der BAL- oder BFD H281A-katalysierten Kreuz-Benzoin-Kondensation generell die (*R*)-konfigurierten Produkte erhalten werden, und beweist dieses zumindest für (*R*)-2'-Chlor-benzoin (**D1A2**).



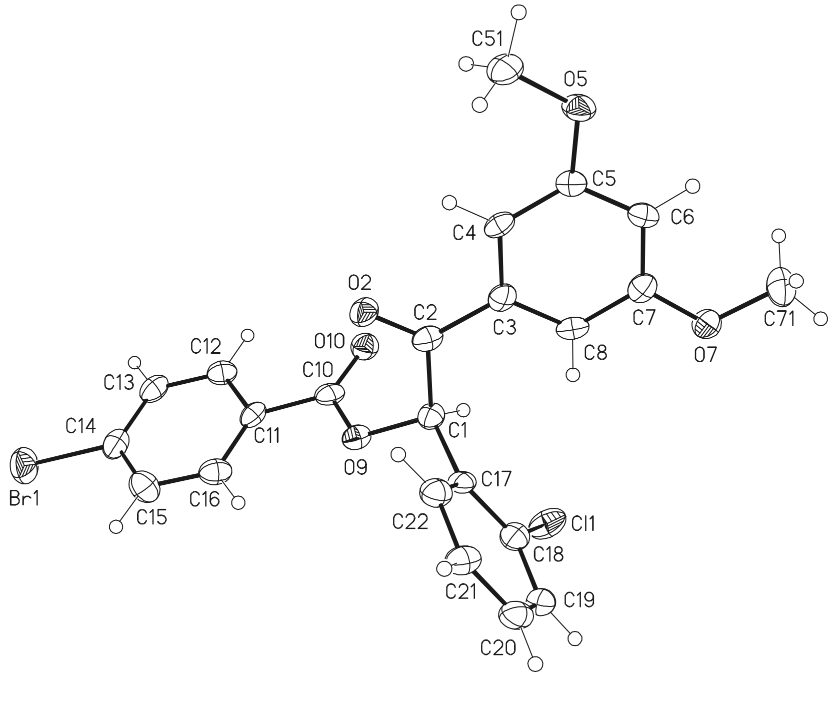


Abb. 3-19: Syntheseschema und Struktur des Benzoin-Derivates ***(R)*-38**.

Eine weitere Bestätigung dafür, dass die enzymatisch dargestellten unsymmetrischen Benzoine (*R*)-konfiguriert sind, liefert die Röntgen-Kristallstrukturanalyse der Verbindung ***(R)*-38**. Diese Substanz wird durch Umsetzung von (*R*)-2'-Chlor-3,5-dimethoxy-benzoin (**D30A2**) mit 4-Brom-benzoesäurechlorid in Pyridin dargestellt. Durch Umkristallisieren aus

einem Gemisch von Wasser und Ethanol (1:1) werden zur Analyse geeignete Kristalle erhalten (*Abb. 3-19*).

Durch Umkristallisieren können auch von verschiedenen nicht-derivatisierten, unsymmetrischen (*R*)-Benzoinen Kristalle erhalten werden. Im Gegensatz zu den racemischen, unsymmetrischen Benzoinen kristallisieren die enantiomerenreinen Substanzen unabhängig vom Lösungsmittel (Diethylether, Chloroform, Ethylacetat, Ethanol, Wasser und entsprechende Gemische) aus dem sie kristallisiert werden aber als sehr feine Nadeln, mit deren Hilfe eine Bestimmung der absoluten Konfiguration durch Röntgen-Kristallstrukturanalyse nicht möglich ist.

Ebenso wie der Vergleich der optischen Drehungen der chemisch und der enzymatisch dargestellten enantiomerenreinen oder enantiomer angereicherten Verbindung hat auch die Röntgen-Kristallstrukturanalyse den entscheidenden Nachteil, dass der präparative Aufwand erheblich ist. Eine Bestimmung der absoluten Konfiguration aller enzymatisch dargestellten, unsymmetrischen Benzoine mit diesen Methoden ist deshalb nicht praktikabel. Im Gegensatz dazu bietet die Circular Dichroismus (CD)-Spektroskopie die Möglichkeit, mit minimalem Aufwand Rückschlüsse auf die absolute Konfiguration von chemischen Verbindungen zu ziehen.

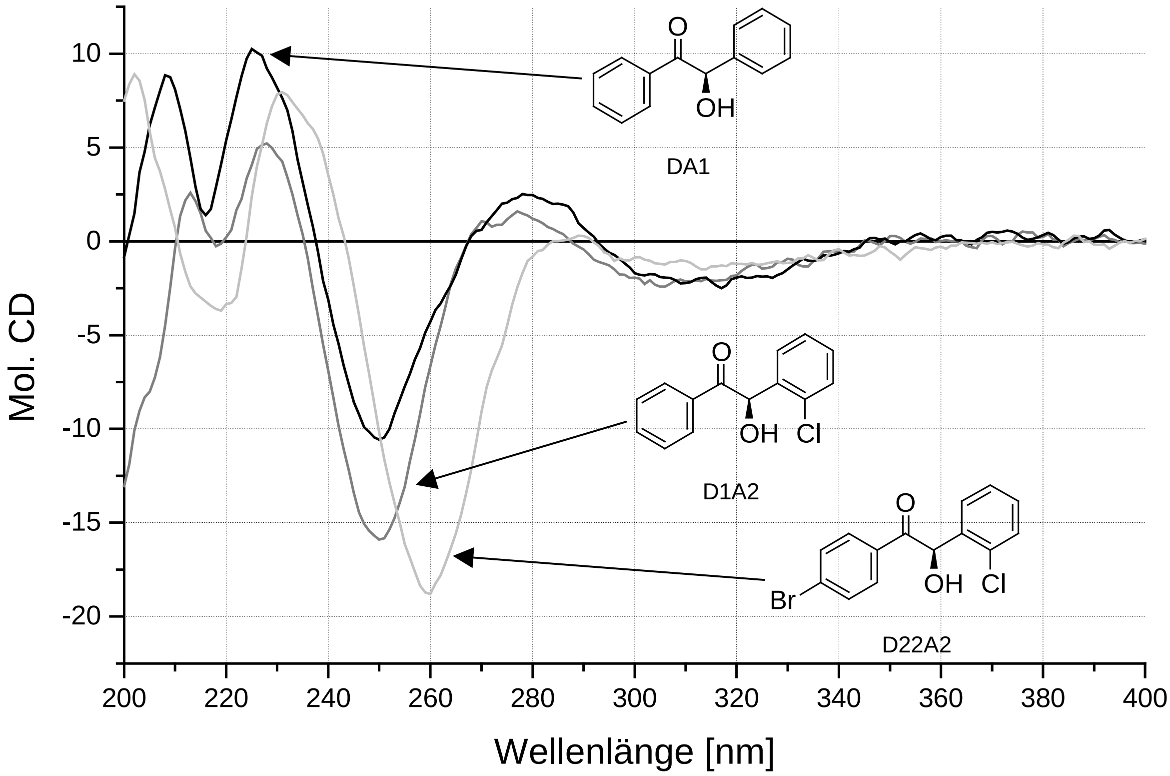


Abb. 3-20: CD-Spektren des symmetrischen (*R*)-Benzoins **DA1** und der gemischten (*R*)-Benzoine **D1A2** und **D22A2** gemessen in Acetonitril.

Bei dieser Meßmethode wird die Differenz der molaren Absorptionskoeffizienten für links und rechts zirkular polarisierte UV/VIS-Strahlung über einen Wellenlängenbereich von meistens 200 bis 400 nm gemessen. Enantiomere zeigen dabei einen spiegelbildlichen Kurvenverlauf. Strukturverwandte Verbindungen weisen die gleiche Abfolge von positiven und negativen Extrema (Cotton-Effekte) auf, wenn sie die gleiche Konformation besitzen.

Die Messung der CD-Spektren der durch enzymatische Synthese erhaltenen unsymmetrischen und auch symmetrischen (*R*)-Benzoine zeigt, dass diese Verbindungen ausnahmslos den gleichen Kurvenverlauf aufweisen (ca. 330 nm: schwacher negativer Cotton-Effekt; ca. 260 nm: negativer Cotton-Effekt; ca. 230 nm: positiver Cotton-Effekt). Eine Sammlung aller gemessenen CD- und auch UV/VIS-Spektren findet sich in Kapitel 6.6.1. Die negativen Cotton-Effekte bei ca. 260 nm und ca. 330 nm werden durch einen π-π*- bzw. einen n-π*-Elektronenübergang eines Bindungselektrons der Carbonyl-Funktion erzeugt.[81] Einige ausgesuchte Spektren sind in den *Abbildungen 3-20* und *3-21* dargestellt. Zusammen mit dem bereits erhaltenen Ergebnis, dass die Verbindungen **D1A2** und **D30A2** eindeutig (*R*)-konfiguriert sind, belegt dies die (*R*)-Konfiguration für alle mittels BFD H281A und BAL generierten Benzoine.

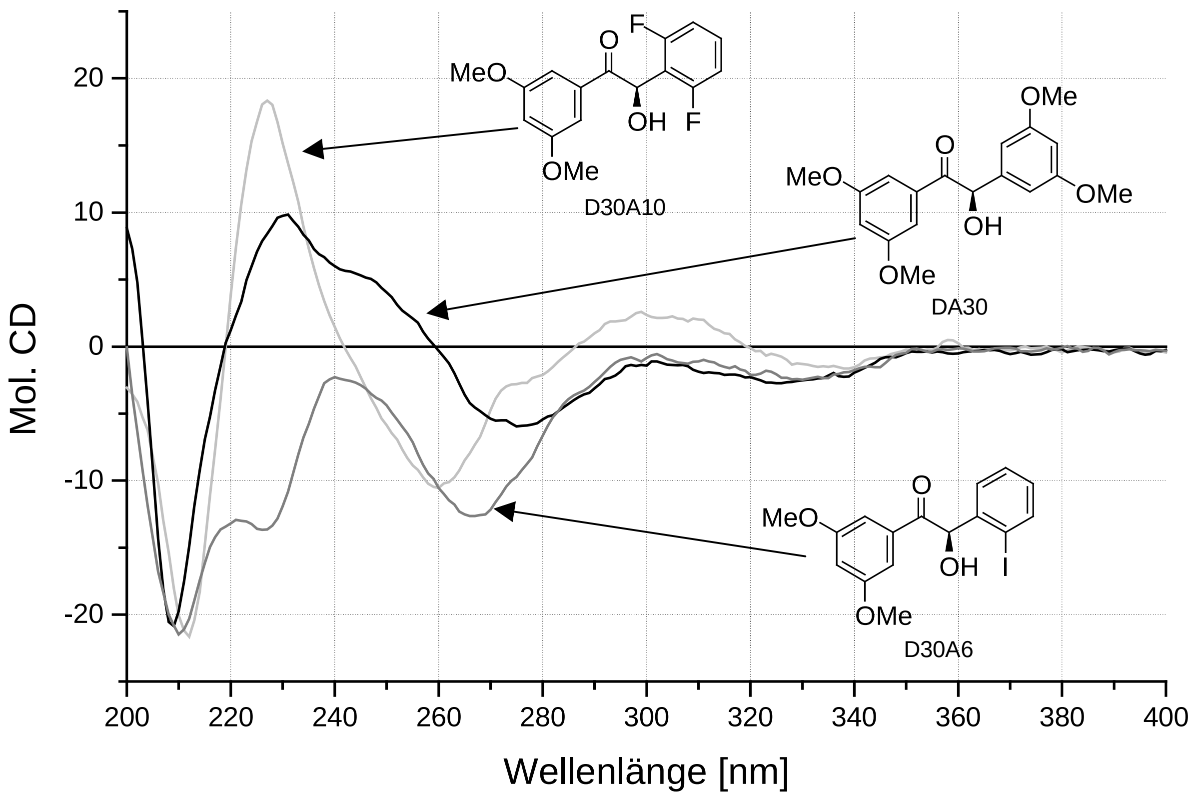
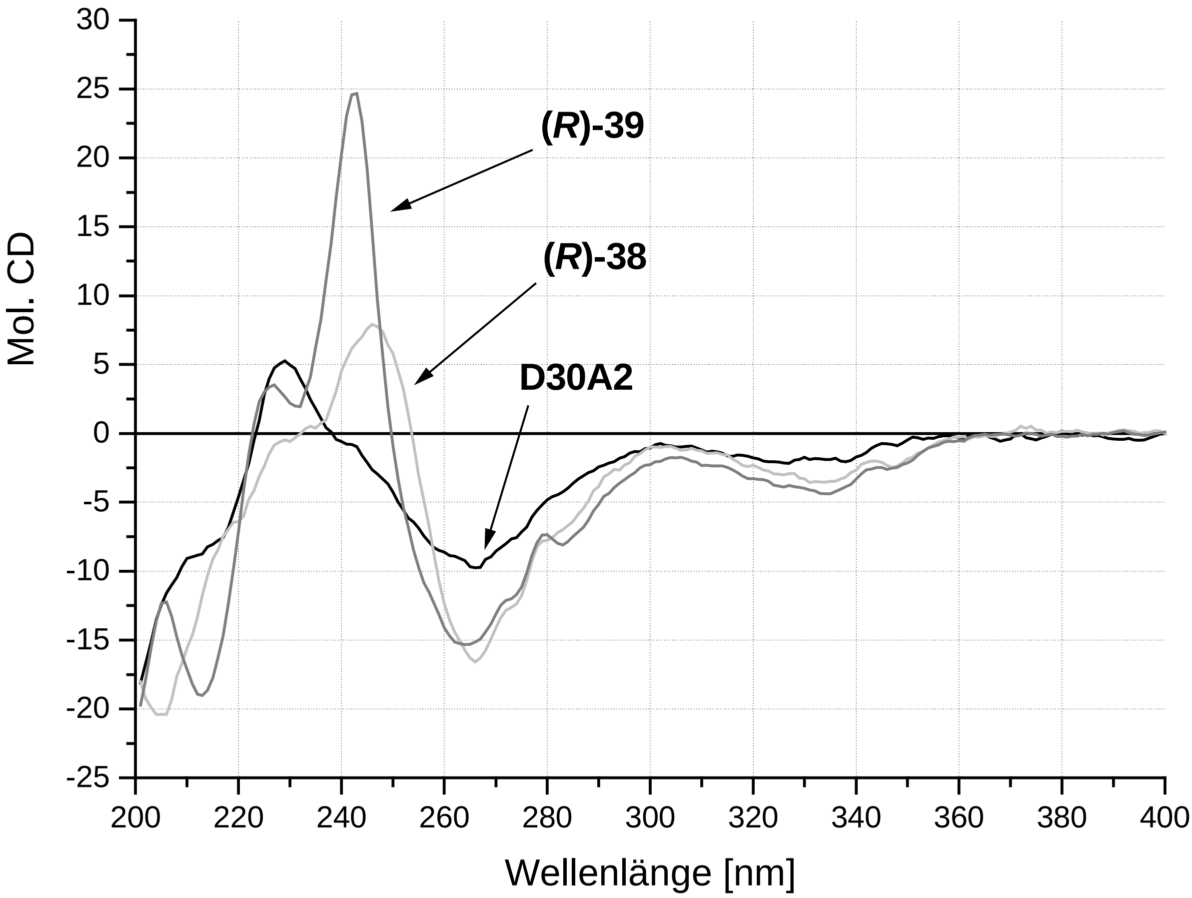
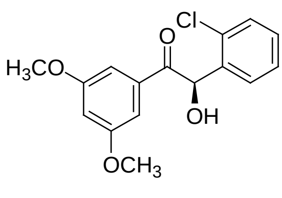


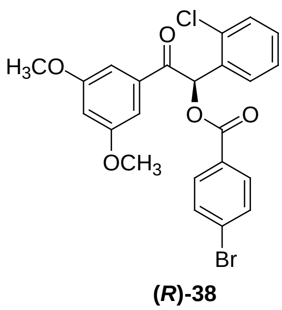
Abb. 3-21: CD-Spektren des symmetrischen (*R*)-Benzoins **DA30** und der unsymmetrischen (*R*)-Benzoine **D30A6** und **D30A10** gemessen in Acetonitril.

Neben den Spektren der freien (*R*)-Benzoine weisen auch die CD-Kurven der beiden Derivate **(*R*)-38** und **(*R*)-39** die gleiche Abfolge von positiven und negativen Extrema auf (*Abb. 3-22*). Da in diesen Fällen aber das zusätzliche Chromophor am chiralen C-Atom das Auftreten eines Exciton-Couplings[82] wahrscheinlich macht, sind die Spektren nicht direkt mit den anderen vergleichbar.

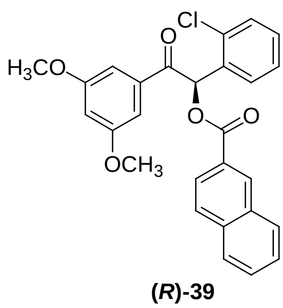




D30A2



(*R*)-38



(*R*)-39

Abb. 3-22: CD-Kurven der Verbindungen **D30A2**, **(*R*)-38** und **(*R*)-39** gemessen in Acetonitril.

Wie bereits erwähnt, werden von zwei Substanzen mit ähnlicher Struktur nur in dem Fall ähnliche CD-Spektren erhalten, wenn beide Verbindungen in der gleichen Konformation vorliegen. Für die hier untersuchten unsymmetrischen Benzoine kann dies aus folgenden

Gründen als sicher gelten: 1) Alle im Zusammenhang mit dieser Arbeit erhaltenen Röntgen-Kristallstrukturanalysen von unsymmetrischen Benzoinen oder von Derivaten derselben zeigen, dass das Sauerstoff-Atom der Carbonyl-Funktion und die Hydroxy-Funktion *cis*-ständig angeordnet sind. 2) In der Literatur veröffentlichte spektroskopische Untersuchungen und Modellierungen zeigen, dass für Benzoin (**DA1**) in der Gasphase und in unpolaren Lösungsmitteln diese ekliptische Konformation die energetisch günstigste ist, da sich so eine wenn auch schwache intramolekulare Wasserstoffbrückenbindung ausbilden kann. [83] Für Benzoin (***rac*-DA1**) in der Gasphase wurde ein Torsionswinkel von 2.5° zwischen der Carbonyl- und der Hydroxy-Funktion und eine Energiedifferenz von 3.47 Kcal mol^{-1} gegenüber dem *trans*-Konformer berechnet.[83a] Demnach liegen 99 % der Moleküle in der *cis*-Konformation vor. 3) Alle mittels CD-Spektroskopie untersuchten symmetrischen (*R*)-Benzoine weisen den gleichen Kurvenverlauf auf und besitzen demnach alle die gleiche Konformation.

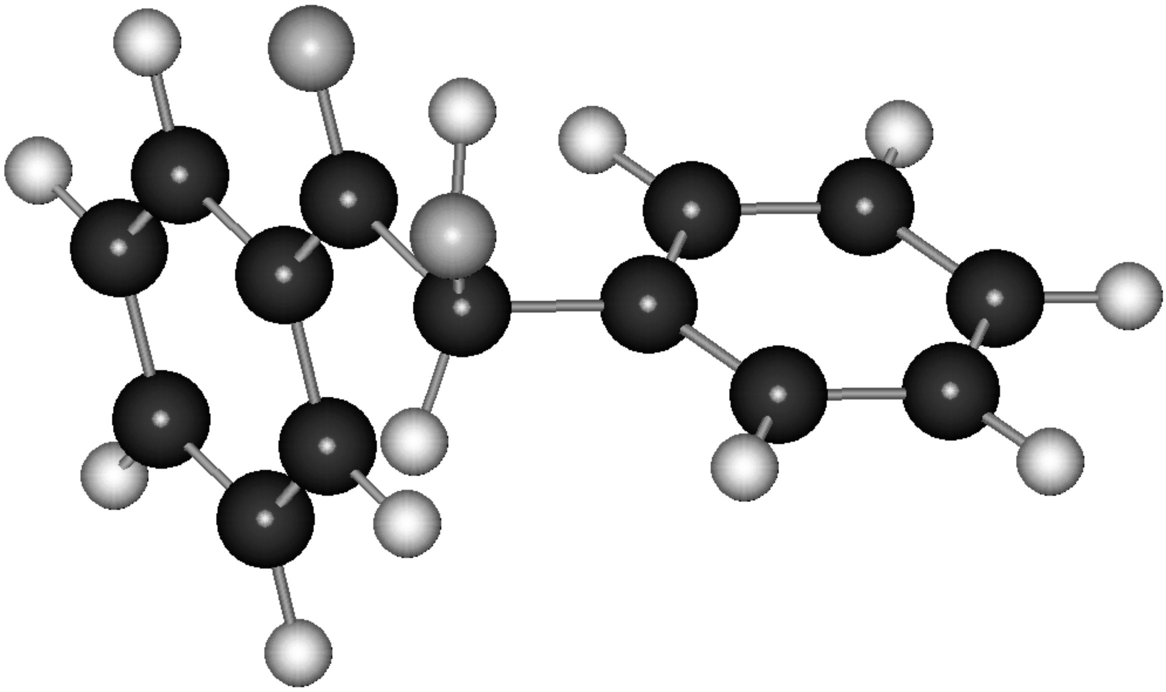


Abb. 3-23: Konformation von (*R*)-Benzoin **DA1** in der Gasphase und in Lösung.[83] In dieser Konformation liegen sowohl die symmetrischen als auch die unsymmetrischen Benzoine vor.

3.5 Synthese von unsymmetrischen (S)-Benzoinen

Zur Synthese von symmetrischen (*S*)-Benzoinen wurde bereits mit Erfolg die kinetische Racematspaltung von racemischen, symmetrischen Benzoinen durch Umsetzung mit BAL in der Gegenwart von Acetaldehyd angewandt (vergl. *Abb. 2-18*).[50] Dabei wird der bei der Retro-Benzoin-Kondensation aus dem (*R*)-Benzoin gebildete aromatische Aldehyd durch Umsetzung mit im Überschuss vorliegendem Acetaldehyd abgefangen. Hierbei entsteht das entsprechende (*R*)-2-Hydroxy-1-phenyl-1-propanon (2-HPP)-Derivat. Das (*S*)-konfigurierte Benzoin verbleibt unverändert in Lösung, da es von dem Enzym nicht als Substrat akzeptiert wird. Soll diese präparativ einfache Methode zur Gewinnung von unsymmetrischen (*S*)-Benzoinen genutzt werden, stellt sich ein grundsätzliches Problem: Das Benzaldehyd-Derivat, das den Akzeptor-Aldehyd des racemischen, gemischten Benzoins bildet, muss nach der Retro-Benzoin-Kondensation in einer erneuten Benzoin-Kondensation als Donor-Aldehyd mit dem Akzeptor Acetaldehyd reagieren (*Abb. 3-24*).

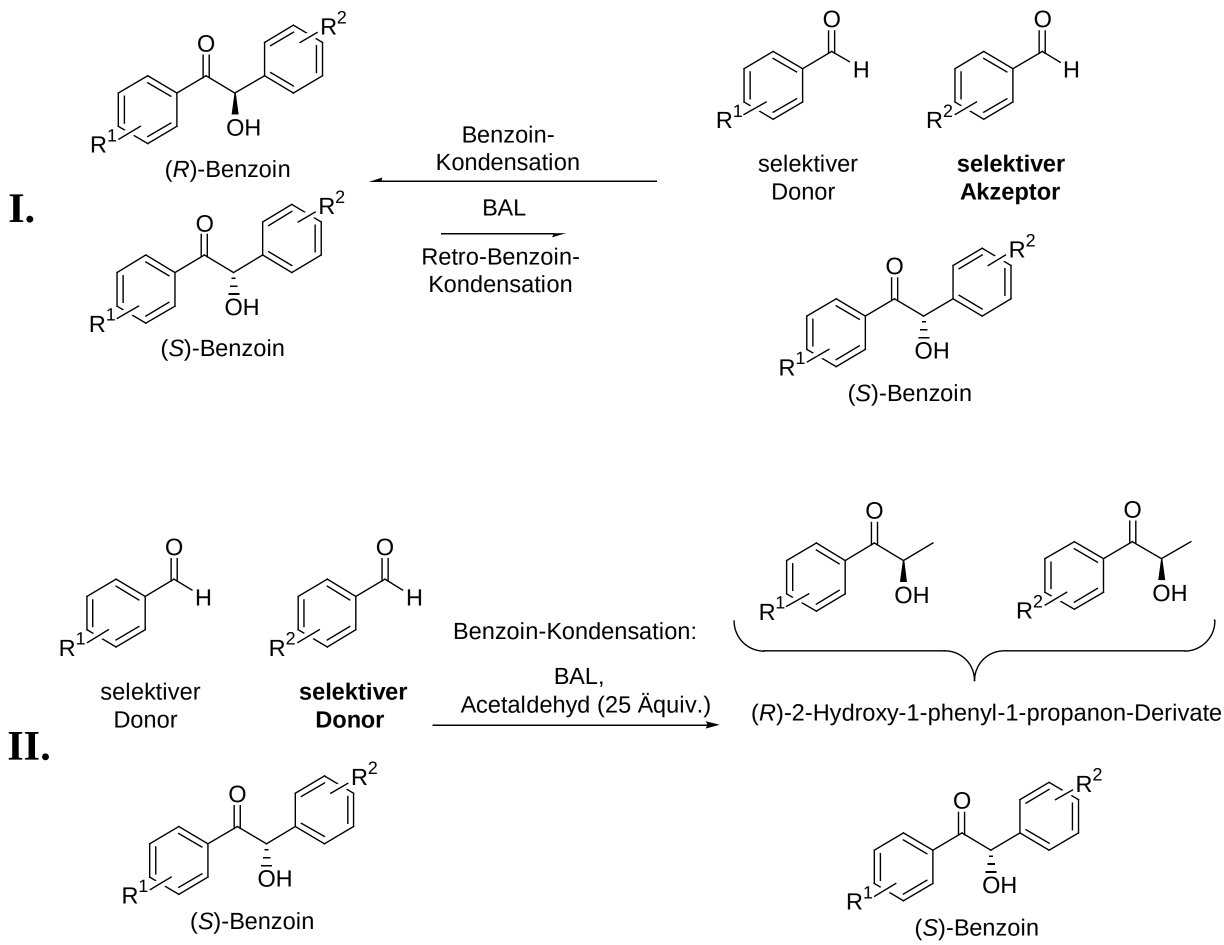


Abb. 3-24: Synthese eines (*S*)-konfigurierten, gemischten Benzoins durch Racematspaltung.

Die ersten Untersuchungen zur Racematspaltung werden mit 4-Brom-2'-chlor-benzoin (***rac*-D22A2**) durchgeführt (*Abb. 3-25*).[84] Dazu werden 18 identische analytische Ansätze von 1.5 mL Gesamtvolumen [***rac*-D22A2** (c = 20 mM), Acetaldehyd (c = 500 mM); Reaktionsmedium: KPi-Puffer (1.2 mL, c = 50 mM, pH = 7.0, entgast), $MgCl_2$ (c = 2.0 mM), ThDP (c = 0.1 mM), DMSO (0.3 mL)] mit BAL-Lyophylisat (1.0 mg, 1.75 U) versetzt und bei 30°C geschüttelt. Nach unterschiedlichen Reaktionszeiten werden die Ansätze vollständig durch Extraktion mit Ethylacetat aufgearbeitet und mittels HPLC- und GC-MS-Messungen analysiert.

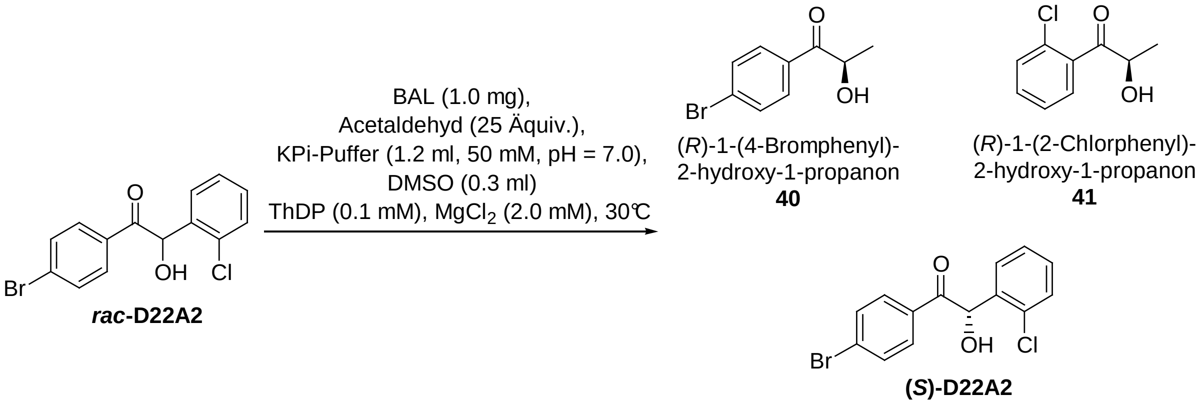


Abb. 3-25: Synthese von **(*S*)-D22A2** durch Racematspaltung im analytischen Maßstab.

Nummer des Ansatzes	Reaktionszeit [h]	*ee* **(*S*)-D22A2** [%]	Kommentar
1	0	0	
2	0.5	9	
3	1.0	16	
4	1.5	19	
5	2.0	20	
6	2.5	23	
7	3.0	24	
8	4.0	26	
9	5.0	30	
10	6.0	30	
11	8.0	34	
12	10.5	40	
13	24.0	54	
14	27.0	52	Zugabe von Acetaldehyd (25 Äquiv.)
15	31.0	64	
16	48.0	78	
17	55.0	59	Zugabe von BAL (1.0 mg) und Acetaldehyd (25 Äquiv.)
18	144.0	> 99	

Tab. 3-9: Ergebnisse der Racematspaltung von ***rac*-D22A2**.

In *Tabelle 3-9* und *Abbildung 3-26* sind die Reaktionszeiten und die erzielten Enantiomerenüberschüsse aufgeführt. Da Acetaldehyd einen Siedepunkt von 21°C besitzt und die Reaktion bei 30°C durchgeführt wird, werden nach 27 h und nach 55 h nochmals je 25 Äquivalente dieses Substrates zugegeben. Nachdem nach 55 h ein Abfall des Enantiomerenüberschusses zu registrieren ist (HPLC), wird dem letzten verbleibenden analytischen Ansatz nochmals 1.0 mg BAL-Lyophylisat zugefügt.[85] Die Aufarbeitung und Analyse dieses Ansatzes nach sechs Tagen zeigt eine vollständige Umsetzung des (*R*)-Benzoins **D22A2** zu den entsprechenden (*R*)-2-HPP-Derivaten **40** sowie **41** und eine Enantiomerenreinheit des (*S*)-Benzoins **(*S*)-D22A2** von > 99 % an.

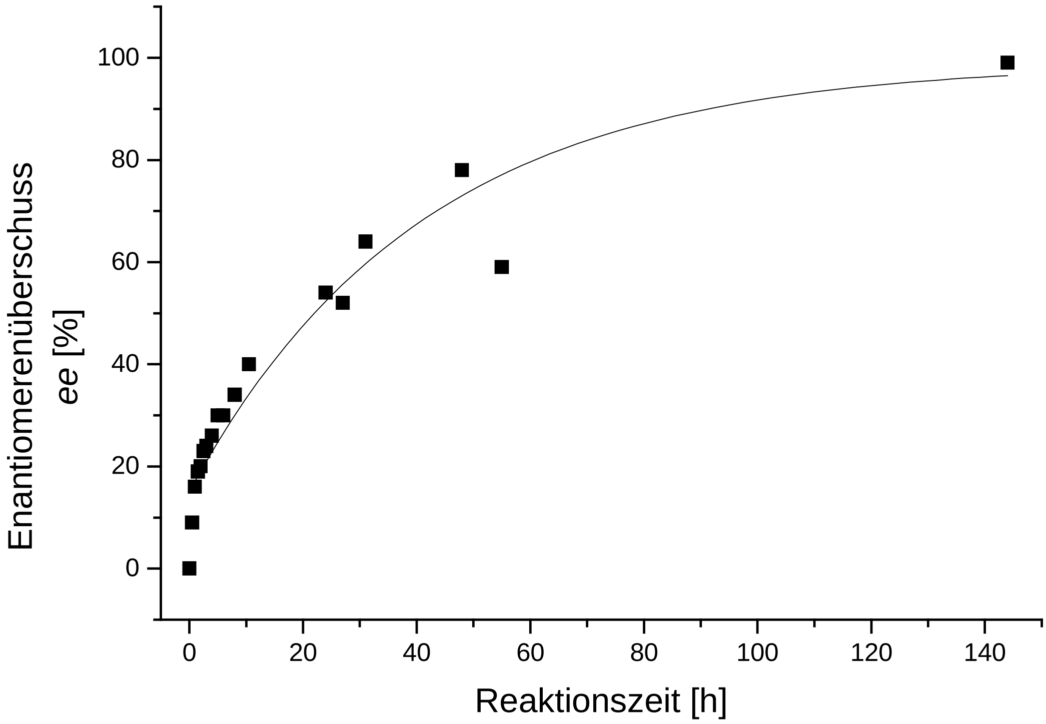


Abb. 3-26: Entwicklung des Enantiomerenüberschusses bei der Synthese von **(*S*)-D22A2** durch Racematspaltung im analytischen Maßstab.

Nachdem so gezeigt ist, dass unsymmetrische (*S*)-Benzoine prinzipiell durch Racematspaltung via C-C-Bindungsspaltung generierbar sind, soll **(*S*)-D22A2** im präparativen Maßstab (30 mL Gesamtvolumen) dargestellt werden. Die Reaktion wird bei Raumtemperatur durchgeführt, um den Verlust an Acetaldehyd durch Verdampfen zu minimieren. Außerdem werden die Konzentrationen wie folgt verändert: ***rac*-D22A2** (c = 10 mM), Acetaldehyd (c = 200 mM). Nach Zugabe von BAL-Lyophylisat (60.0 mg, 105.0 U) erfolgt die Reaktionskontrolle wiederum mit Hilfe von HPLC- und GC-MS-Messungen. Nach 21 h zeigt

die HPLC-Analyse den vollständigen Umsatz des (*R*)-Benzoins an (*ee* > 99 %), so dass das Reaktionsgemisch durch Extraktion mit Ethylacetat aufgearbeitet wird. Erneute Bestimmungen des Enantiomerenüberschusses nach der Aufarbeitung und nach der Reinigung des Rohproduktes mittels Säulenchromatographie ergibt in beiden Fällen einen *ee* von 79 %. Das isolierte Benzoin besteht also noch zu 10.5 % aus dem (*R*)-Enantiomer **D22A2**. Die Ursache für dieses Phänomen ist unbekannt. Möglicher Weise steht dies im Zusammenhang mit der Inhomogenität des Reaktionsgemisches, die eine Entnahme homogener Proben erschwert (Trotz der Zugabe von DMSO lösen sich weder die Substrate noch die Produkte vollständig, so dass als Reaktionsgemisch eine Suspension erhalten wird). Die NMR- und GC-MS-Daten des isolierten Produktes **(*S*)-D22A2** sind identisch mit denen des (*R*)-Enantiomers **D22A2**. Die CD-Kurven verlaufen spiegelbildlich (*Abb. 3-27*). Aufgrund des niedrigeren Enantiomerenüberschusses von **(*S*)-D22A2** ist die Intensität der Cotton-Effekte geringer. Die optische Drehung beträgt +73.6 (1.0, $CHCl_3$, *ee* 79 %).

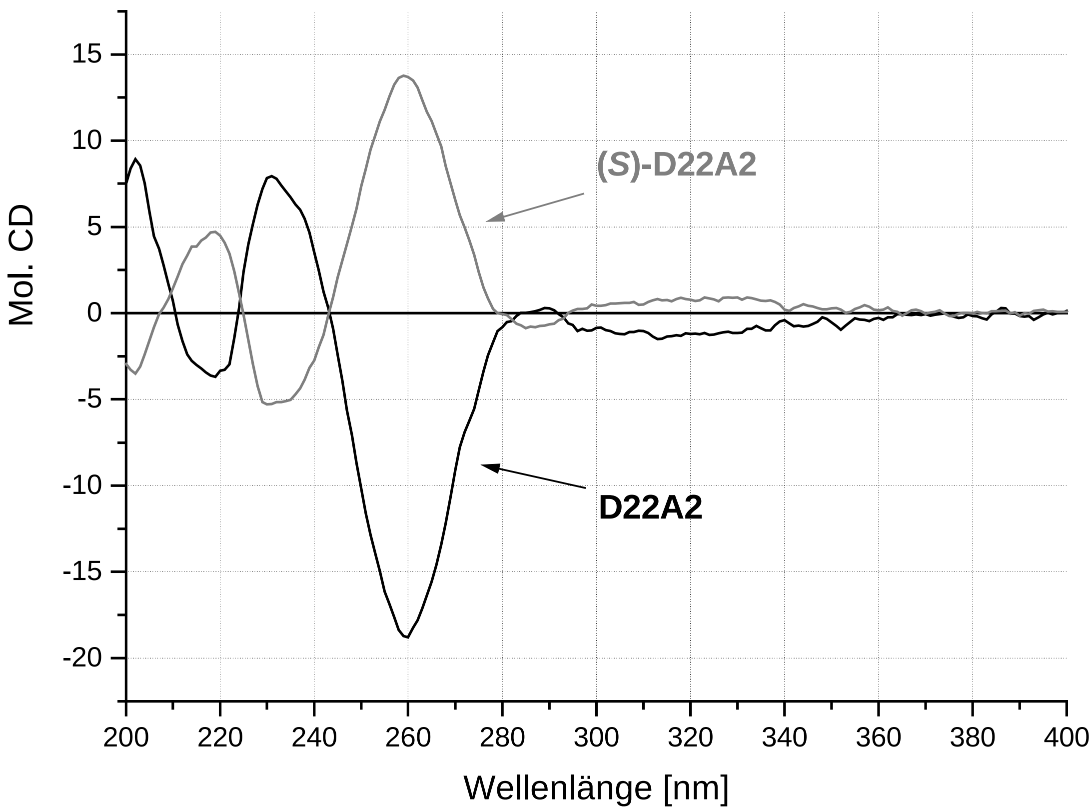


Abb. 3-27: CD-Kurven der beiden Enantiomere des 4-Brom-2'-chlor-benzoins (**D22A2** und **(*S*)-D22A2**) gemessen in Acetonitril.

Dafür dass das (*R*)-4-Brom-2'-chlor-benzoin (**D22A2**) nicht vollständig zu den (*R*)-2-HPP-Derivaten **40** und **41** umgesetzt wird, sind zwei Substrat-bedingte Ursachen denkbar. Zum

einen ist eine Inhibierung des Enzyms durch das (*S*)-Benzoin möglich. Zum anderen kann vermutet werden, dass die bereits angesprochene erforderliche Reaktivitäts-Umpolung von 2-Chlorbenzaldehyds (**2**) vom Akzeptor zum Donor (*Abb. 3-24*)Probleme bereitet. Um dies zu untersuchen und um außerdem die generelle Nutzbarkeit dieser Methode zur Generierung von unsymmetrischen (*S*)-Benzoinen unter Beweis zu stellen, werden die vier enantiomerenreinen Benzoine (*R*)-4-Brom-2'-chlor-benzoin (**D22A2**), (*R*)-2,2',6,6'-Tetrafluor-benzoin (**DA10**), (*R*)-2',6'-Difluor-3,5-dimethoxy-benzoin (**D30A10**) und (*R*)-2'-Chlor-3,5-dimethoxy-benzoin (**D30A2**) im analytischen Maßstab (1.5 mL Gesamtvolumen) mit BAL-Lyophylisat (1.0 mg, 1.75 U) umgesetzt. Die Durchführung erfolgt weitgehend unter den gleichen Bedingungen wie die präparative Synthese von **(*S*)-D22A2.** Die Konzentration an (*R*)-Benzoin wird jedoch von 5 mM auf 10 mM verdoppelt. Mit Hilfe von GC-MS-Analytik wird ermittelt, dass (*R*)-2'-Chlor-3,5-dimethoxy-benzoin (**D30A2**) innerhalb von 17 h vollständig zu den (*R*)-2-HPP-Derivaten **41** und **42** umgesetzt wird. Bei den anderen drei (*R*)-Benzoinen kann trotz Zugabe weiterer 20 Äquivalente Acetaldehyd nach 26 h keine vollständige Umsetzung erzielt werden. Die Umsätze liegen mit 70-90 % innerhalb von 41 h höher als bei der Umsetzung von ***rac*-D22A2** im analytischen Maßstab. Ausgehend von diesen Ergebnissen wird die Synthese von (*S*)-2'-Chlor-3,5-dimethoxy-benzoin (**(*S*)-D30A2**) durch Racemat-spaltung im präparativen Maßstab [50 mL Gesamtvolumen, ***rac*-D30A2** (c = 10 mM), Acet-aldehyd (c = 200 mM, 20 Äquiv.), BAL-Lyophylisat (50 mg, 87.5 U)] durchgeführt (*Abb. 3-28*).

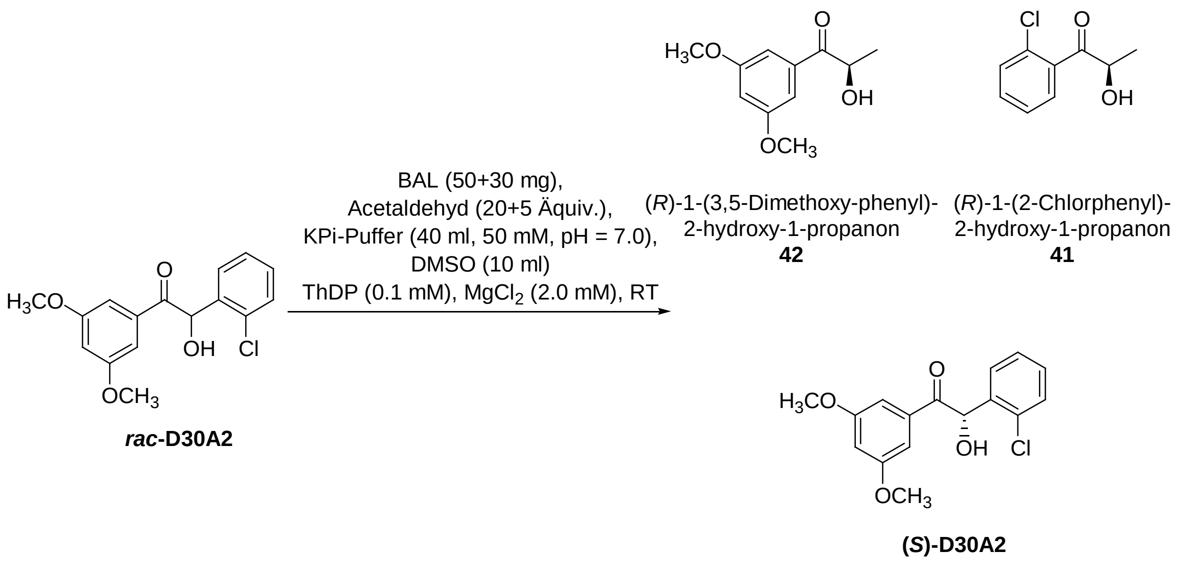


Abb. 3-28: Synthese von (*S*)-2'-Chlor-3,5-dimethoxy-benzoin (**(*S*)-D30A2**) durch Racemat-spaltung.

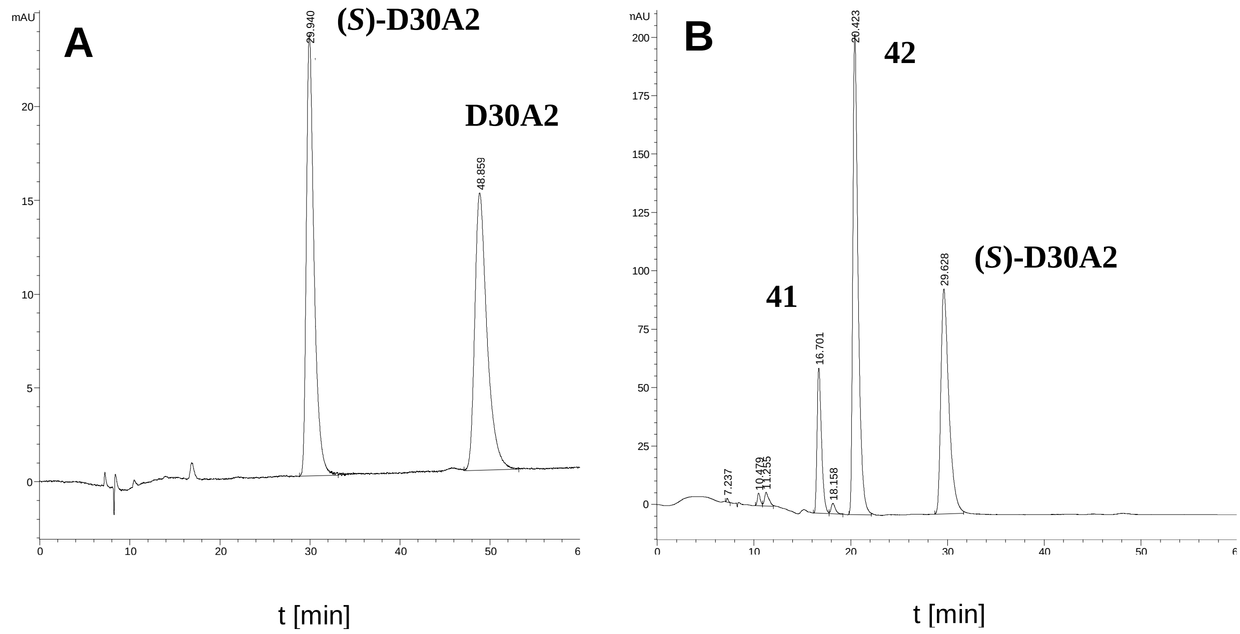


Abb. 3-29: HPLC-Spektren zur Racematspaltung von ***rac*-D30A2**: **A** vor Zugabe des Enzyms; **B** nach vollständiger Umsetzung (Rohprodukt).

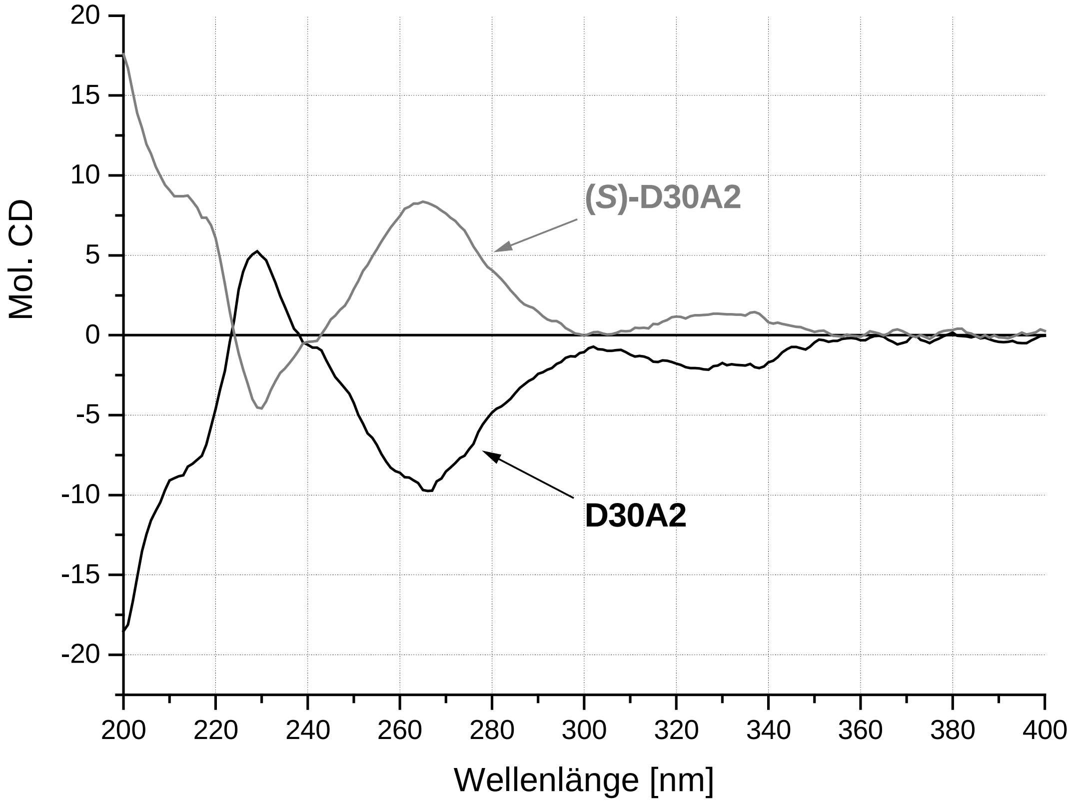


Abb. 3-30: CD-Kurven der beiden Enantiomere von 2'-Chlor-3,5-dimethoxy-benzoins (**D30A2** und **(*S*)-D30A2**) gemessen in Acetonitril.

Nach 10 h wird nochmals Acetaldehyd (5 mmol, 10 Äquiv.) und nach 27 h nochmals BAL-Lyophylisat (30 mg, 52.5 U) zugegeben (*Abb. 3-29*). Laut HPLC-Analyse ist eine vollständige Umsetzung des (*R*)-Benzoins **D30A2** in die (*R*)-2-HPP-Derivate **41** und **42** innerhalb von 52 h erreicht. Extraktion der Reaktionslösung mit Ethylacetat und Reinigung des Rohproduktes liefern das (*S*)-Benzoin **(*S*)-D30A2** mit einer Ausbeute von 42 % in enantiomerenreiner Form [*ee* > 99 %, $[\alpha]_D^{25}$ = +268.4°(1.0, $CHCl_3$)]. Die durchgeführte CD-Messung bestätigt die absolute (*S*)-Konfiguration mit diesem Enantiomerenüberschuss durch die im Rahmen der Messgenauigkeit gleichen Intensitäten der Cotton-Effekte (*Abb. 3-30*).

3.6 Untersuchung der Ursachen des Donor/Akzeptor-Verhaltens

Mit dem entwickelten Donor/Akzeptor-Konzept konnte gezeigt werden, dass aromatische Aldehyde bei der enzymatischen Kreuz-Benzoin-Kondensation nicht einheitlich reagieren und dass die Unterschiede im Reaktionsverhalten abhängig vom Reaktionspartner sind. Als Ursachen dafür kommen verschiedene Effekte in Frage. Vor allem ist eine Beeinflussung des Ablaufs der einzelnen Teilschritte der Bildungsreaktion im Active site des Enzyms durch die Substrate zu berücksichtigen. Daneben sind Triebkräfte kinetischer und thermodynamischer Natur einzubeziehen, denn zumindest für BAL ist nachgewiesen, dass sowohl die Benzoin- als auch die Retro-Benzoin-Kondensation katalysiert wird,[49,50] so dass die Möglichkeit einer konkurrierenden Bildung von kinetischen und thermodynamischen Produkten besteht. Da beide Effekte aus den unterschiedlichen elektronischen und sterischen Eigenschaften der verschiedenen Benzaldehyd-Derivate resultieren, sollen diese im Folgenden untersucht werden.

3.6.1 Elektronische Effekte

Die augenfälligste Beobachtung, die bei der Realisierung des enzymatischen Donor/Akzeptor-Konzeptes gemacht wird, ist, dass alle als selektive Akzeptoren identifizierten Substrate *ortho*-substituierte Benzaldehyd-Derivate sind. Die Aldehyde 2-Chlorbenzaldehyd (**2**), 2-Methylbenzaldehyd (**3**), 2-Methoxybenzaldehyd (**4**) und 2-Brombenzaldehyd (**5**) reagieren als selektive Akzeptoren bei BFD H281A-katalysierten Reaktionen. Bei BAL-katalysierten Umsetzungen reagieren die Aldehyde 2-Iodbenzaldehyd (**6**), 2,6-Difluorbenzaldehyd (**10**) und 2,3,4,5,6-Pentafluorbenzaldehyd (**12**) in dieser Form. Hier drängt sich ein Vergleich mit dem

literaturbeschriebenen Donor/Akzeptor-Verhalten aromatischer Aldehyde bei der Cyanid-katalysierten Kreuz-Benzoin-Kondensation auf.[11] Bei dieser Reaktion kann das entstehende racemische, gemischte Benzoin durch Berücksichtigung der Reduktionspotentiale der eingesetzten Aldehyde vorhergesagt werden.[24d] Das Reduktionspotential stellt hierbei ein Maß für die Elektronendichte an der Carbonyl-Funktion dar, welche wiederum das Donor/Akzeptor-Verhalten steuert.** Nach Literatur-Angaben erschwert eine hohen Elektronendichte an der Carbonyl-Funktion zwar die Addition eines Cyanid-Ions. Da das entstehende Cyanhydrin-Anion aufgrund der hohen Elektronendichte im geschwindigkeits-bestimmenden Schritt aber schneller mit dem Akzeptor-Aldehyd reagiert, sind Aldehyde mit hoher Elektronendichte gute Donoren. Ein Elektronenmangel an der Carbonyl-Funktion des Akzeptor-Aldehyds fördert die Kondensation mit dem elektronenreichen Cyanhydrin-Anion (*Abb. 3-31*).[24d]

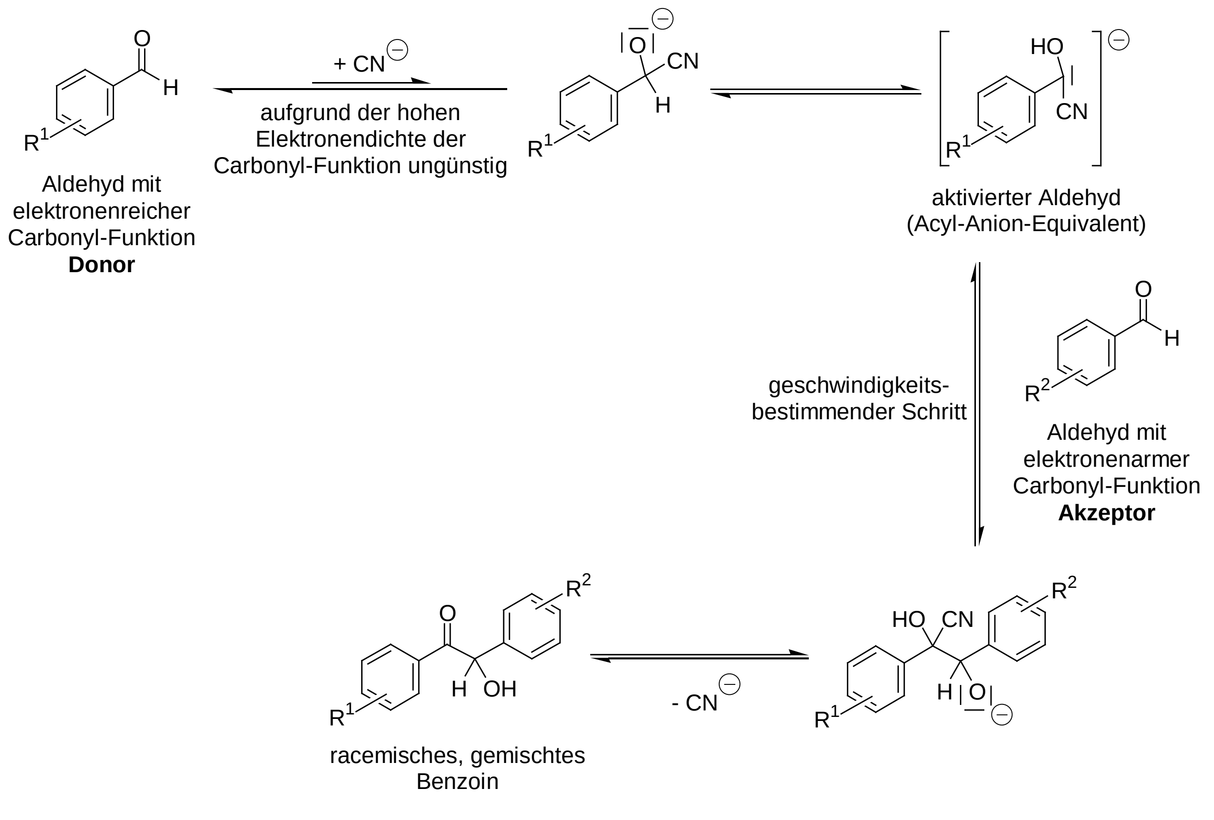
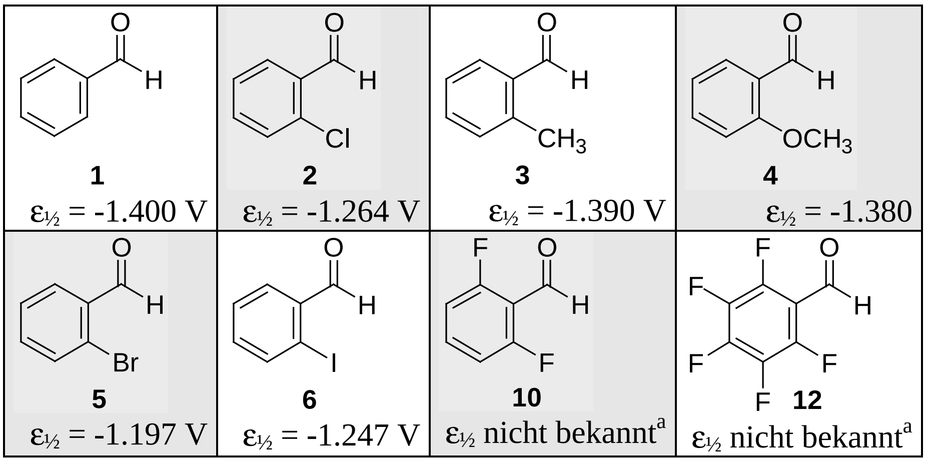


Abb. 3-31: Bildung eines racemischen, gemischten Benzoins nach dem literaturbeschriebenen chemischen Donor/Akzeptor-Prinzip.[24d]

** Anstelle von Reduktionspotentialen könnten auch die ±I- und ±M-Effekte der Substituenten am aromatischen Ring betrachtet werden, weil diese für die Elektronendichte an der Carbonyl-Funktion verantwortlich sind. Da sich die Reduktionspotentiale aber quantifizieren und deshalb leicht miteinander vergleichen lassen, soll nachfolgend weitgehend auf diese zurück gegriffen werden.

Die als selektive Akzeptoren identifizierten, *ortho*-substituierten Benzaldehyde 2-Chlorbenzaldehyd (**2**), 2-Methylbenzaldehyd (**3**), 2-Methoxybenzaldehyd (4), 2-Brombenzaldehyd (**5**), 2-Iodbenzaldehyd (**6**), 2,6-Difluorbenzaldehyd (**10**) und 2,3,4,5,6-Pentafluorbenzaldehyd (**12**) besitzen ein Reduktionspotential, dass weniger negativ ist als das von Benzaldehyd (**1**).[24c] In der *Abbildung 3-32* sind diese Potentiale als Halbstufenpotentiale ($\varepsilon_{½}$), bestimmt in polarographischen Messungen bei pH = 13,[86] angegeben, soweit sie in der Literatur beschrieben sind. Die Carbonyl-Funktionen dieser Aldehyde sind dementsprechend elektronenärmer als die des Aldehyds **1**. Diese Aldehyde sollten deshalb schlechte Donoren sein und bei einer Umsetzung mit Benzaldehyd (**1**) selektiv die gemischten Benzoine **D1A2-6**, **D1A10** sowie **D1A12** generieren. Die analytischen Daten zu den präparativ synthetisierten Verbindungen (*R*)-2'-Chlor-benzoin (**D1A2**) und (*R*)-2'-Iod-benzoin (**D1A6**) bestätigen dies.

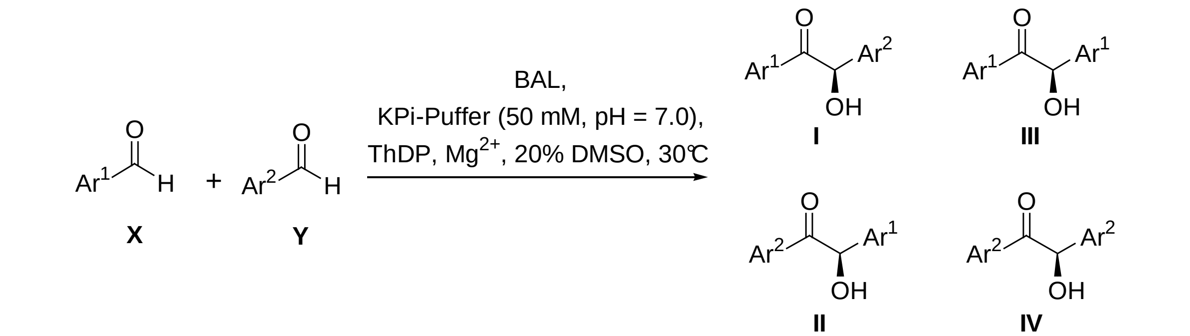


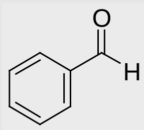
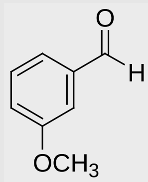
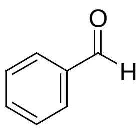
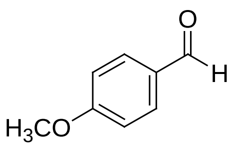
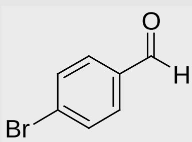
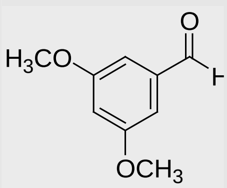
[a]Die Potentiale der Aldehyde **10** und **12** sind nicht in der Literatur beschrieben. Aufgrund des –I-Effektes der F-Atome ist aber anzunehmen, dass diese weniger negativ sind als jenes von Benzaldehyd (**1**).

Abb. 3-32: Halbstufenpotentiale der Aldehyde **1-6** gemessen in wässriger Phase bei pH = 13.[86] Die Potentiale der Verbindungen **10** und **12** sind nicht in der Literatur beschrieben.

Um zu untersuchen, inwieweit sich dieser Zusammenhang zwischen Reduktionspotential und selektiver, enzymatischer Kreuz-Benzoin-Kondensation auch auf Benzaldehyd-Derivate übertragen lässt, die nicht *ortho*-substituiert sind, werden die in *Tabelle 3-10* gezeigten Substrat-Kombinationen in Gegenwart von BAL umgesetzt. Mit jedem Ansatz wird die Untersuchung einer bestimmten Fragestellung, die ebenfalls der *Tabelle 3-10* entnommen werden kann, verfolgt. Alle Ansätze werden im präparativen Maßstab (Gesamtvolumen 50 mL) unter den bekannten Bedingungen (Aromatische Aldehyde (c = 2×20 mM),

Reaktionsmedium: KPi-Puffer (c = 50 mM, pH = 7.0), $MgCl_2$ (c = 2.0 mM), ThDP (c = 0.1 mM), DMSO (20 % (v/v)), 30°C) durchgeführt und mit Hilfe von HPLC- und NMR-Messungen analysiert.



Substratkombination		Fragestellung	Produkt-Verteilung[a] [%]			
X	Y		I	II	III	IV
1  ε½ = -1.400 V[b] ε½ = -0.869 V[c]	**15**  ε½ =-1.350 V[b]	Welche Selektivität wird erreicht, wenn das Reduktionspotential des potentiellen Akzeptors nur unwesentlich höher liegt als jenes von Benzaldehyd (**1**)?	22	27	21	30
1  ε½ = -1.400 V[b]	**21**  ε½ =-1.510 V[b]	Verursacht ein stark negatives Reduktionspotential eines Benzaldehyd-Derivates auch ein selektives Donor-Verhalten?	21	39	20	20
22  ε½ = -1.352 V[b] ε½ = -0.812 V[c]	**30**  ε½ = -0.834 V[c]	Wie verhalten sich zwei Aldehyde, die beide als selektive Donoren in Gegenwart von **2** identifiziert wurden, aber auch beide Substituenten tragen, die die Elektronendichte herabsetzen?	29	21	29	21

[a] Die Bestimmung der Produktverteilung erfolgt mit Hilfe von ^{1}H-NMR-Analytik. [b]Halbstufenpotentiale bestimmt bei pH = 13 in wässriger Lösung.[86] [c]Halbstufenpotentiale bestimmt bei pH = 0 in einem Lösungsmittelgemisch H_2O/Dioxan = 1/1 (v/v).[87]

Tab. 3-10: Ansätze und Fragestellungen zur Untersuchung des Donor/Akzeptor-Verhaltens aromatischer Aldehyde auf elektronische Ursachen.

Bei der Umsetzung von Benzaldehyd (**1**, $\varepsilon_{½}$ = -1.400 V) und 3-Methoxybenzaldehyd (**15**, $\varepsilon_{½}$ = -1.350 V) in Gegenwart von BAL werden alle vier Kupplungsprodukte **DA1**, **DA15**, **D1A15** und **D15A1** erhalten. Die Bildung erfolgte hoch enantioselektiv (*ee* > 95 %) zugunsten der (*R*)-konfigurierten Verbindungen. Erwartungsgemäß sind (*R*)-Benzoin (**DA1**) und (*R*)-3'-Methoxy-benzoin (**D1A15**), bei denen **1** den Donor darstellt, aufgrund des Reduktionspotentials von Aldehyd **1** prozentual etwas stärker im Produktgemisch vertreten. Jedoch vermag der geringe Unterschied der Potentiale keine ausgeprägte Selektivität zu erzeugen. Dies stimmt mit den Ergebnissen überein, die beim kombinierten Enzym/Akzeptor-Screening bei der Umsetzung von 3-Chlorbenzaldehyd (**7**, $\varepsilon_{½}$ = -1.282 V) und 3-Methyl-benzaldehyd (**8**, $\varepsilon_{½}$ = -1.395 V) mit Benzaldehyd (**1**) in der Gegenwart von BAL oder BFD H281A im analytischen Maßstab erhalten wurden. Auch diese Synthesen verliefen ohne nennenswerte Selektivität, was indirekt aus der Bildung großer Mengen der symmetrischen Benzoine **DA1** und **DA7** bzw. **DA8** geschlossen werden konnte. Der Enantiomerenüberschuss von > 95 % beweist, dass alle Produkte durch eine enzymatische Benzoin-Kondensation gebildet werden. Eine Entstehung beider Isomeren des gemischten Benzoins durch teilweise Isomerisierung des enzymatisch gebildeten Isomers im Reaktionsmedium ist damit ausgeschlossen.

Die Analyse des Reaktionsgemisches der Umsetzung von Benzaldehyd (**1**) mit 4-Methoxy-benzaldehyd (**21**) in Gegenwart von BAL zeigt ebenfalls die Entstehung aller vier möglichen Produkte mit einem *ee* von > 95 %. Die Produkte werden in unterschiedlichen molaren Anteilen erhalten. Die beiden symmetrischen Verbindungen (*R*)-Benzoin (**DA1**) und (*R*)-4,4'-Dimethoxy-benzoins (**DA21**) werden mit einem Anteil von jeweils 20 % an den Kupplungsprodukten gebildet. Das gemischte Benzoin **D21A1** wird mit einem Anteil von 39 % erhalten, während das Isomer **D1A21** 21 % der erhaltenen Benzoine ausmacht. Der hohe Anteil des unsymmetrischen (*R*)-4-Methoxy-benzoin (**D21A1**) belegt, dass Benzaldehyde mit einem stark negativen Reduktionspotential (d.h. hohe Elektronendichte an der Carbonyl-Funktion) bevorzugt als Donor-Aldehyde in die enzymatische Kreuzkupplung eingehen (*Abb. 3-33*). Auch die Donor-Selektivität wird also durch die Elektronendichte an der Carbonyl-Funktion beeinflusst. Die resultierende Selektivität ist jedoch nur wenig ausgeprägt. Ein weiterer wichtiger Punkt ist, dass die beiden symmetrischen Verbindungen **DA1** und **DA21** in großen Mengen und darüber hinaus zu gleichen molaren Anteilen gebildet werden. Die Akzeptor-Aktivität des Aldehyds **21** ist demnach durch die im Vergleich zum Benzaldehyd (**1**) erhöhte Elektronendichte an der Carbonyl-Funktion nicht herabsetzt. Der aus

einem deprotonierten Molekül ThDP und einem Molekül **21** gebildete aktivierte Aldehyd (Acyl-Anion-Äquivalent) reagiert zwar bevorzugt mit der elektronenärmeren Carbonyl-Funktion von Benzaldehyd (**1**). Die Kupplung mit der elektronenreicheren Carbonyl-Funktion von 4-Methoxybenzaldehyd (**21**) ist aber nicht gehemmt.

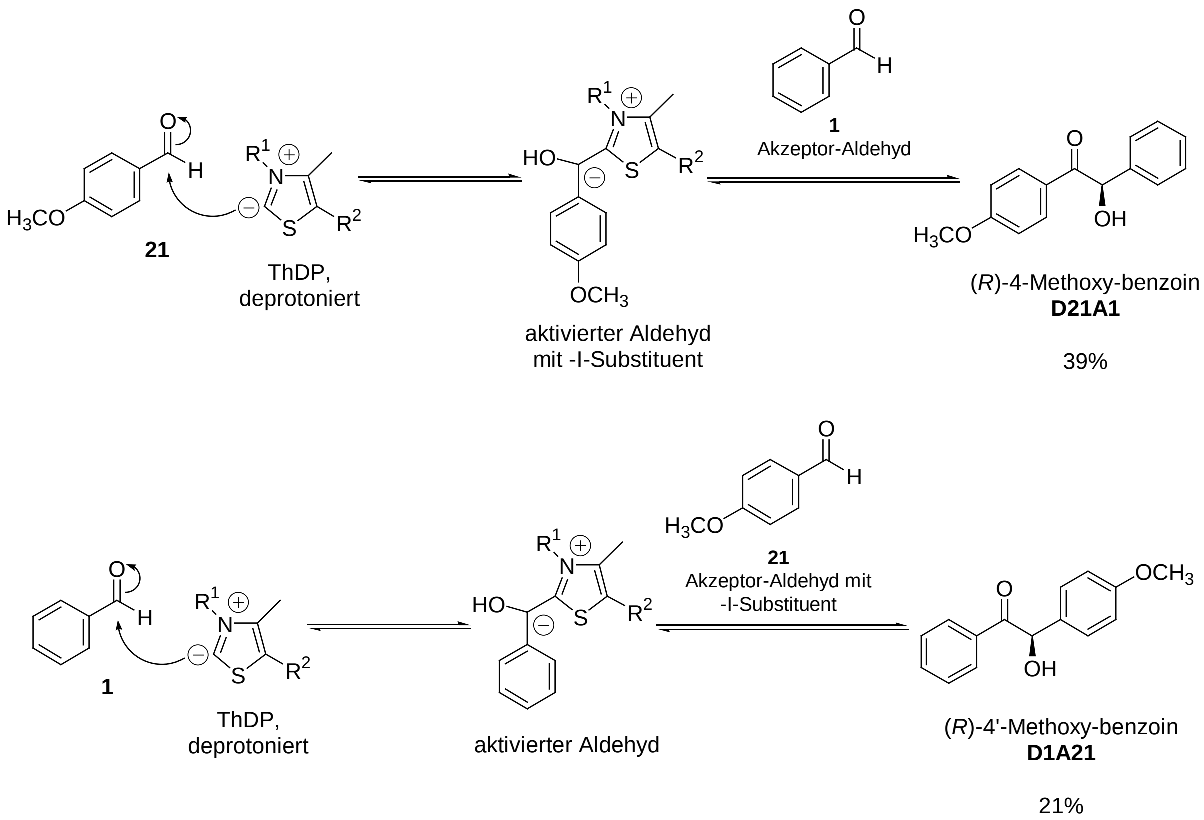


Abb. 3-33: Bildung der beiden unsymmetrischen (*R*)-Benzoine **D21A1** und **D1A21**.

Bei der Umsetzung von 4-Brombenzaldehyd (**22**) und 3,5-Dimethoxybenzaldehyd (**30**), die mit 2-Chlorbenzaldehyd (**2**) als selektive Donoren reagieren, jedoch beide eine im Vergleich zu Benzaldehyd (**1**) herabgesetzte Elektronendichte der Carbonyl-Funktion aufweisen, werden alle vier (*R*)-konfigurierten Produkte **DA22**, **DA30**, **D22A30** und **D30A22** enantioselektiv (*ee* > 99 %) gebildet. (*R*)-4,4'-Dibrom-benzoin (**DA22**) und (*R*)-4-Brom-3',5'-dimethoxy-benzoin (**D22A30**), deren Donor Aldehyd **22** ist, werden mit einem molaren Anteil von je 29 % generiert. (*R*)-3,3',5,5'-Tetramethoxy-benzoin (**DA30**) und (*R*)-4'-Brom-3,5-dimethoxybenzoin (**D30A22**), bei denen der Aldehyd **30** als Donor fungiert, machen jeweils 21 % des Produktgemisches aus. *Abbildung 3-34* zeigt einen charakteristischen Ausschnitt aus dem ^{13}C-NMR-Spektrum des Reaktionsgemisches. Zu sehen sind die chemischen Verschiebungen der Carbinol-Kohlenstoff-Atome. Dabei gehören die Signale bei 76.37 ppm und 76.33 ppm zu den Verbindungen **DA30** und **D22A30**, während die Verschiebungen bei

75.69 ppm bzw. 75.58 ppm den Verbindungen **DA22** und **D30A22** zuzuordnen sind. Die leichte Hochfeld-Verschiebung der Carbinol-Kohlenstoff-Atome jener Benzoine, bei welchen 4-Brombenzaldehyd (**22**) den Akzeptor repräsentiert, kann durch den +M-Effekt des Brom-Atoms erklärt werden. Dieser wirkt sich aufgrund der *para*-Position des Brom-Atoms stärker aus als die +M-Effekte der *meta*-ständigen Methoxy-Funktionen. Ebenso wie bei der Umsetzung von Benzaldehyd (**1**) mit 3-Methoxybenzaldehyd (**15**) kann aus der geringfügigen Selektivität geschlossen werden, dass unwesentliche Abweichungen der Elektronendichte der Carbonyl-Funktion im Vergleich zu jener von Benzaldehyd (**1**) keine Selektivität induzieren. In diesem speziellen Fall, in dem die Reduktionspotentiale kaum von einander abweichen, ist es naheliegend, dass anstelle von elektronischen Effekten sterische Einwirkungen die Selektivität bedingen. Die Ergebnisse der Umsetzung von 4-Brombenzaldehyd (**22**) und 3,5-Dimethoxybenzaldehyd (**30**) zeigen zudem, dass eine enzymatische Kreuz-Benzoin-Kondensation auch dann stattfinden kann, wenn die Carbonyl-Funktionen beider aromatischer Aldehyde aufgrund ihrer Substituenten im Vergleich zu Benzaldehyd (**1**) ein Elektronendefizit aufweisen.

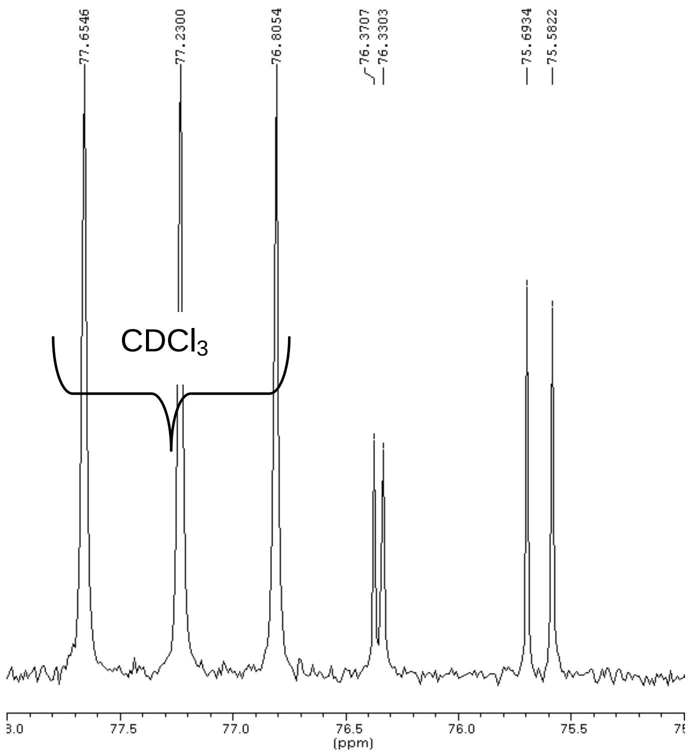


Abb. 3-34: Chemische Verschiebungen der Carbinol-Kohlenstoff-Atome der vier Verbindungen **DA22**, **DA30**, **D22A30** und **D30A22**.

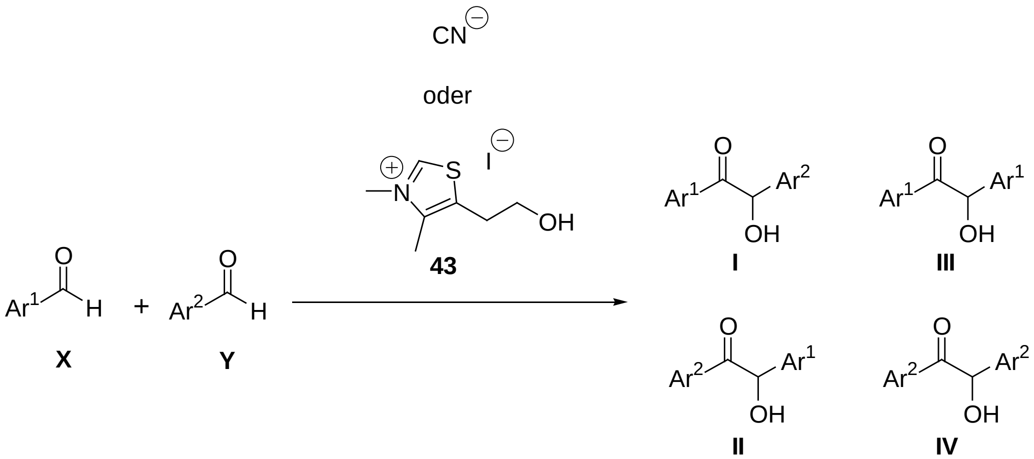


Abb. 3-35: Chemisch katalysierte Kreuzkupplung von Benzaldehyd-Derivaten.

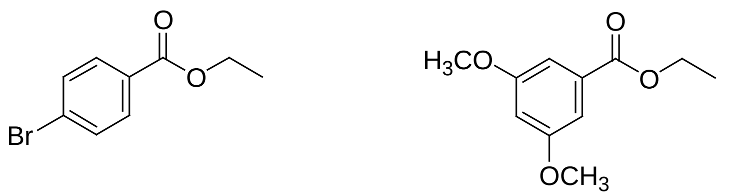
Substrate		Reaktions-Bedingungen	Umsatz [%]	Kommentar	Benzoin-Verteilung [%]			
X	**Y**				**I**	**II**	**III**	**IV**
1	**21**	KCN (0.4 Äquiv.), 7.0 h Refluxieren in Ethanol (abs.).	34[a]	Die Substrate **1** und **21** werden selektiv zu den möglichen Benzoinen umgesetzt	16[a]	63[a]	15[a]	6[a]
22	**30**	KCN (0.4 Äquiv.), 23.0 h Refluxieren in Ethanol (abs.).	69[b]	Die Reaktion liefert neben den Benzoinen (**19 %**) vor allem 4-Brom-benzoesäure-ethylester und 3,5-Dimethoxy-benzoesäure-ethylester (**81%**).	21[b,c]		26[b]	53[b]
		KCN (0.6 Äquiv.), 48 h bei RT in DMF (abs.) über Molekularsieb.	61[b]	Die Reaktion liefert ein komplexes Produktgemisch, dass vor allem 4-Brom-benzoesäure-ethylester und 3,5-Dimethoxy-benzoesäure-ethylester (**57 %**) enthält. Die Benzoine stellen **19 %** dieses Gemisches dar.	84[b]		<1[b]	16[b]
		(n-Bu)$_4$N-CN (0.04 Äquiv.), 23.0 h bei 60°C in THF (abs.).	< 1[b]	Es ist kein Umsatz detektierbar.	-	-	-	-

[a]Bestimmt mit Hilfe von ^{1}H-NMR-Spektroskopie. [b]Bestimmt mit Hilfe von Gaschromatographie.[73] [c]Wie schon mehrfach angemerkt, ist eine Unterscheidung zwischen den beiden Isomeren von gemischten Benzoinen mit Hilfe von Gaschromatographie nicht möglich (siehe Kapitel 3.2.1).

Tab. 3-11: Ergebnisse der Cyanid-katalysierten Kreuzkupplungen.

Zusätzlich zu den vorhergehend beschriebenen enzymatischen Reaktionen werden die gleichen Substrat-Kombinationen (**1**/**15**, **1**/**21**, **22**/**30**) auch mit chemischen Katalysatoren umgesetzt, um Unterschiede bezüglich Umsatz und Selektivität zu untersuchen. Als Katalysatoren werden dabei Kaliumcyanid, Tetrabutylammonium-cyanid und 3,4-Dimethyl-5-(2'-hydroxyethyl)-thiazolium-iodid (**43**)[32] verwendet (*Abb. 3-35*). *Tabelle 3-11* zeigt die bei den Cyanid-katalysierten Umsetzungen erhaltenen Ergebnisse. Danach lassen sich Benzaldehyd (**1**) und 4-Methoxybenzaldehyd (**21**) in einer durch Kalium-cyanid katalysierten Reaktion selektiv zu den Benzoinen umsetzen. 4-Methoxy-benzoin (***rac*-D21A1**) stellt hier ebenso wie bei der enzymatisch katalysierten Reaktion das Hauptprodukt dar. Die erzielte Selektivität zugunsten dieses Produktes ist mit 63 % molarer Produktanteil allerdings höher. Das symmetrische Benzoin 4,4'-Dimethoxy-benzoin (***rac*-DA21**) stellt nur 6 % des Benzoin-Gemisches dar, während bei der BAL-katalysierten Umsetzung die Benzoine **D1A21**, **DA1** und **DA21** in annähernd äquimolaren Mengen gebildet werden.

Die Cyanid-katalysierten Umsetzungen von 4-Brombenzaldehyd (**22**) und 3,5-Dimethoxy-benzaldehyd (**30**) liefern die gewünschten Benzoine nicht oder aber nur in geringen Mengen. Bei den beiden mit KCN durchgeführten Ansätzen werden stattdessen vor allem 4-Brom-benzoesäure-ethylester und 3,5-Dimethoxy-benzoesäure-ethylester (*Abb. 3-36*) erhalten.



4-Brom-benzoesäure-ethyl-ester

3,5-Dimethoxy-benzoesäure-ethyl-ester

Abb. 3-36: Hauptprodukte der durch KCN katalysierten Umsetzung der Aldehyde **22** und **30**.

Deutlich bessere Ergebnisse liefern die Umsetzungen, bei denen der von *H. Stetter et al.* entwickelte Katalysator **43**[32] verwendet wird (*Tab. 3-12*). Die Benzoine werden hierbei als Hauptprodukte der Reaktion erhalten. Die Umsetzung der Substrat-Kombinationen **1**/**15** und **22**/**30** erfolgen zudem mit hohen Umsätzen.

Bei der Reaktion von Benzaldehyd (**1**) mit 3-Methoxybenzaldehyd (**15**) wird vor allem das symmetrische 3,3'-Dimethoxy-benzoin (***rac*-DA15**) erhalten, während Benzoin (***rac*-DA1**) nur in geringen Mengen gebildet wird. Die beiden unsymmetrischen Verbindungen 3'-

Methoxy-benzoin (***rac*-D1A15**) und 3-Methoxy-benzoin (***rac*-D15A1**) machen laut GC-Analyse zusammen 32 % des Benzoin-Gemisches aus. Entsprechend der Integration der Signal-Flächen des HPLC-Chromatgramms ist ***rac*-D1A15** (58 %) das dominierende Isomer. Dies steht sowohl in Einklang mit dem Ergebnis der enzymatischen Synthese als auch mit der auf der Grundlage der Reduktionspotentiale möglichen Vorhersage. Allerdings erfolgt die Detektion bei dieser Analyse-Methode mittels eines UV-Detektors. Da beide Verbindungen aber eine unterschiedliche UV-Absorption aufweisen, ist der Vergleich der Signal-Intensitäten ungenau.

Substrat-Kombination		Reaktions-Bedingungen	Reaktions-Zeit [h]	Umsatz [%]	Benzoin-Verteilung [%]			
X	**Y**				**I**	**II**	**III**	**IV**
1	**15**	Katalysator **43** (0.1 Äquiv.); Et_3N (0.6 Äquiv.); Refluxieren in Ethanol (abs.)	16	> 99[a]	32[a,b]		2[a]	66[a]
1	**21**		48	35[c]	9	43	12	36
22	**30**		17	82[a]	56[a]		21[a]	23[a]

[a]Bestimmt mit Hilfe von Gaschromatographie.[73] [b]Wie schon mehrfach angemerkt, ist eine Unterscheidung zwischen den beiden Isomeren von gemischten Benzoinen mit Hilfe von Gaschromatographie nicht möglich (siehe Kapitel 3.2.1). [c]Bestimmt mit Hilfe von ^{1}H-NMR-Spektroskopie.

Tab. 3-12: Ergebnisse der mittels des Katalysators **43** durchgeführten Kreuzkupplungen.

Die Umsetzung von Benzaldehyd (**1**) und 4-Methoxybenzaldehyd (**21**) in Gegenwart des Katalysators **43** liefert ebenfalls alle möglichen Produkte der Kreuzkupplung, verläuft aber mit niedrigem Umsatz. Die Selektivität dieser Reaktion ist in Hinblick auf die unsymmetrischen Produkte niedriger als jene der Cyanid-katalysierten Reaktion jedoch höher als die der BAL-katalysierten Synthese. Das unter Berücksichtigung der Reduktionspotentiale ungünstige Produkt 4'-Methoxy-benzoin (***rac*-D1A21**) macht 9 % des Benzoin-Gemisches aus. Im Vergleich zur Cyanid-katalysierten Reaktion wird mit 36 % ein höherer Anteil an symmetrischem 4,4'-Dimethoxy-benzoin (***rac*-DA21**) erhalten.

Die vier Produkte der Kreuzkupplung zwischen 4-Brombenzaldehyd (**22**) und 3,5-Dimethoxybenzaldehyd (**30**) können mit Hilfe des Katalysators **43** ebenfalls mit gutem Umsatz erhalten werden. Eine Unterscheidung der beiden unsymmetrischen Produkte 4-Brom-3',5'-dimethoxy-benzoin (***rac*-D22A30**) und 4'-Brom-3,5-dimethoxy-benzoin (***rac*-D30A22**) mit Hilfe von ^{1}H-NMR oder HPLC-Messungen gelingt nicht. Die Entstehung

der symmetrischen Produkte 4,4’-Dibrom-benzoin (***rac*-DA22**) und 3,3’,5,5’-Tetramethoxy-benzoin (***rac*-DA30**) in großen Mengen lässt aber auf eine geringe Selektivität schließen; was dem Ergebnis der Enzym-katalysierten Reaktion entspricht.

Ausschließlich elektronische Ursachen berücksichtigend, kann den vorhergehend beschriebenen Ergebnissen der Enzym-katalysierten und der chemisch katalysierten Umsetzungen entnommen werden, dass zur Erzeugung hoher Donor- oder auch Akzeptor-Selektivitäten bei der Kreuz-Benzoin-Kondensation starke elektronische Effekte auf die Carbonyl-Funktion des Aldehyds wirken müssen. Nur Aldehyde deren Carbonyl-Funktion eine im Vergleich zu Benzaldehyd (**1**) besonders niedrige Elektronendichte aufweist, reagieren mit hoher Selektivität als Akzeptor. Entsprechend tritt Donor-Selektivität bei Aldehyden mit besonders elektronenreicher Carbonyl-Funktion auf. Dabei ist eine hohe Akzeptor-Selektivität bei weniger extremen elektronischen Eigenschaften der Carbonyl-Funktion erzielbar als eine hohe Donor-Selektivität. Außerdem wird auch durch extreme elektronische Eigenschaften der Carbonyl-Funktion eines Aldehyds dessen Kondensation zum symmetrischen Benzoin nicht gehemmt.

Die selektive Bildung eines der beiden möglichen, gemischten Benzoine als ausschließliches Produkt, wie sie bei verschiedenen enzymatischen Kreuzkupplung beobachtet wird, kann zudem nur dann auftreten, wenn die Eigenschaften beider Reaktionspartner, aktivierter Aldehyd und Akzeptor-Aldehyd, aufeinander abgestimmt sind. Der aktivierte Aldehyd, gebildet aus dem Aldehyd **X**, muss bevorzugt mit dem Aldehyd **Y** anstelle mit einem weiteren Molekül **X** reagieren. Der Akzeptor-Aldehyd **Y** muss bevorzugt mit dem aktivierten Aldehyd, gebildet aus dem Aldehyd **X**, anstelle mit dem aktivierten Aldehyd, gebildet aus dem Aldehyd **Y**, reagieren. Für das selektiv erhaltene (*R*)-2’-Chlor-3,5-dimethoxy-benzoin (**D30A2**) heißt dies konkret: Der Aldehyd **2** mit seiner elektronenarmen Carbonyl-Funktion reagiert besser mit dem aktivierten Aldehyd, gebildet aus dem Aldehyd **30**, als mit dem elektronenärmeren aktivierten Aldehyd, welcher aus dem Aldehyd **2** entsteht. Gleichzeitig reagiert der aktivierte Aldehyd, welcher aus dem Aldehyd **30** gebildet wird, besser mit der elektronenärmeren Carbonyl-Funktion des Aldehyds **2** als mit der Carbonyl-Funktion des Aldehyds **30**.

Diese Beobachtungen werfen die Frage auf, ob hohe Selektivität bei enzymatischen Kreuz-kupplungen dadurch entsteht, dass die Reaktion aus energetischen Gründen *bevorzugt* in eine bestimmte Richtung abläuft oder aber dadurch, dass sie nur in diese Richtung ablaufen *kann*. Ist ersteres der Fall, so muss die Synthese von unsymmetrischen Benzoinen, die bei der

Kreuzkupplung nicht oder nur in geringen Mengen gebildet werden, durch alternative Synthesestrategien möglich sein. Um dies zu untersuchen, werden Versuche unternommen, die unsymmetrischen Benzoine ***rac*-D15A1**, ***rac*-D1A21**, ***rac*-D2A1**, ***rac*-D2A22** und ***rac*-D2A30** nach der von *Hünig et al.*[14a,b] entwickelten Methode zu generieren (*Abb. 3-37*).

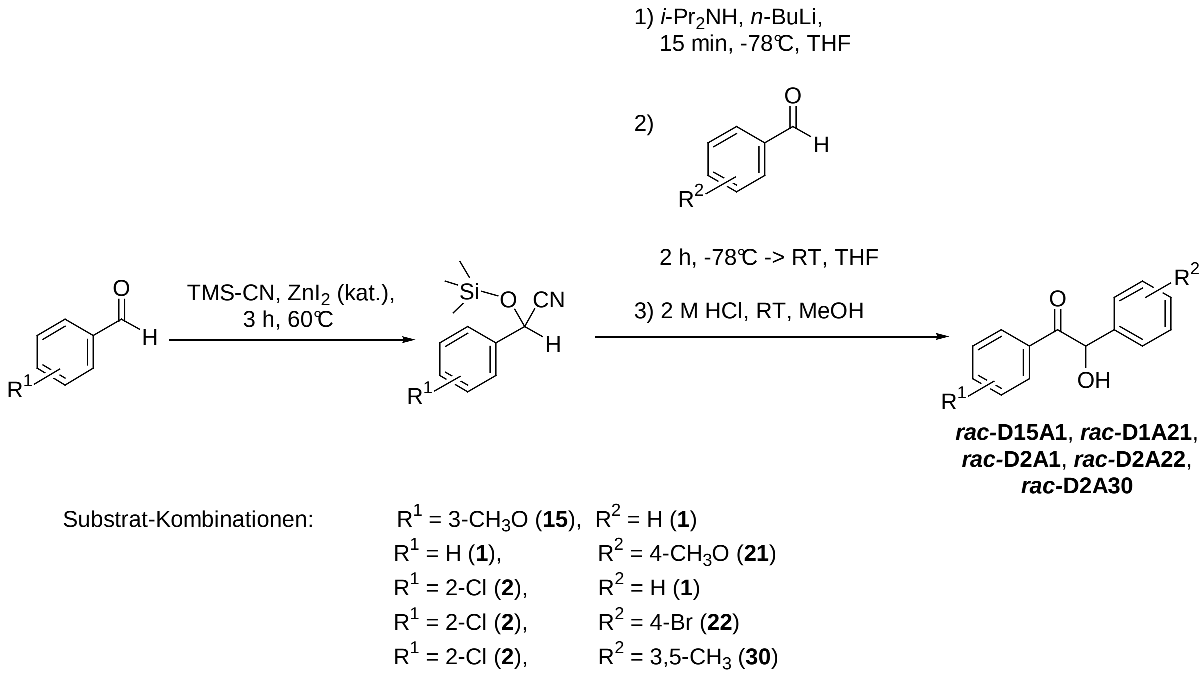
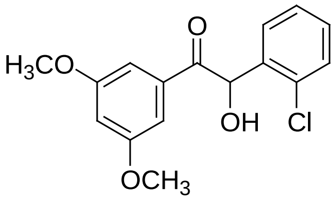


Abb. 3-37: Synthese-Schema für die Generierung der racemischen, gemischten Benzoine ***rac*-D15A1**, ***rac*-D1A21**, ***rac*-D2A1**, ***rac*-D2A22** und ***rac*-D2A30**.[14a,b]

Erfolgreich verläuft die Darstellung der Verbindungen 3-Methoxy-benzoin (***rac*-D15A1**) und 4'-Methoxy-benzoin (***rac*-D1A21**), die auch bei der enzymatischen Synthese, wenn auch in geringerem Maße als ihre Isomere **D1A15** bzw. **D21A1**, gebildet werden. Ebenso lässt sich das zum enzymatischen Produkt isomere 2-Chlor-benzoin (***rac*-D2A1**) generieren. In diesem Fall bedarf es allerdings einer Variation der Reaktionsbedingungen (ständige Reaktionskontrolle, verkürzte Reaktionszeit, minimale Energiezufuhr bei der Aufarbeitung), um die Zersetzung des Produktes und die Isomerisierung zu ***rac*-D2A1** zu minimieren. Wie *Abbildung 3-14* zeigt, kann die Isomerisierung aber nicht vollständig unterbunden werden. Die Produkte 4'-Brom-2-chlor-benzoin (***rac*-D2A22**) und 2-Chlor-3',5'-dimethoxy-benzoin (***rac*-D2A30)** können trotz mehrmaliger Durchführung und Variation der Bedingungen nicht erhalten werden. NMR-Analytik und Röntgen-Kristallstrukturanalyse (*Abb. 3-38, Abb. 3-15*) zeigen, dass stattdessen die Produkte ***rac*-D22A2** bzw. ***rac*-D30A2** mit schlechten Ausbeuten gebildet werden. Bei der Synthese kommt es offenbar zu einer Isomerisierung zugunsten der

energetisch (kinetisch oder thermodynamisch) stabileren Produkte ***rac*-D22A2** bzw. ***rac*-D30A2** (*Abb. 3-39*).



***rac*-D30A2**

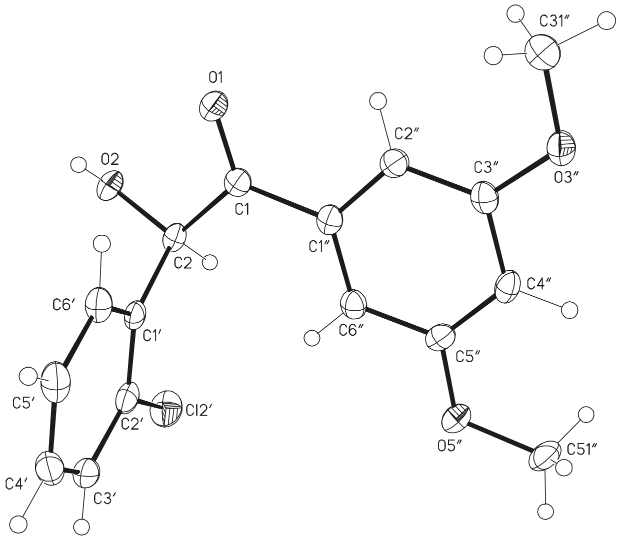
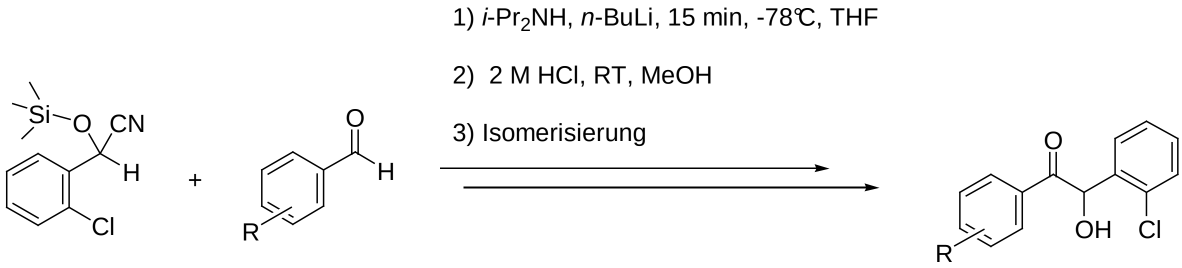


Abb. 3-38: Durch Röntgen-Kristallstrukturanalyse bestimmte Struktur des ***rac*-D30A2**.

Die Tatsache, dass die Verbindung ***rac*-D2A1**, nicht jedoch die Substanzen ***rac*-D2A22** und ***rac*-D2A30** dargestellt werden können**,** bestätigt die Beobachtung, wonach 4-Brombenzaldehyd (**22**) und 3,5-Dimethoxybenzaldehyd (**30**) selektivere Donoren sind als Benzaldehyd (**1**).



2a **22**, **30** ***rac*-D22A2**, ***rac*-D30A2**

22 R = 4-Br
30 R = 3,5-$(CH_3O)_2$

Abb. 3-39: Generierung von ***rac*-D22A2** und ***rac*-D30A2** durch Kupplung des Acyl-Anion-Äquivalents **2a** mit den Aldehyden **22** bzw. **30** und anschließender Isomerisierung.

Auf den erhaltenen Ergebnissen aufbauend wird der Versuch unternommen, unsymmetrische Benzoine gezielt durch Ausnutzung der elektronischen Eigenschaften der Carbonyl-Funktionen der eingesetzten Aldehyde zu erhalten. Zu diesem Zweck wird 4-Cyanbenzaldehyd (**44**), dessen Carbonyl-Funktion besonders elektronenarm ist ($\varepsilon_{½}$ = -1.100 V[86]), mit Benzaldehyd (**1**), 4-Brombenzaldehyd (**22**), 4-Trifluormethylbenzaldehyd (**24**), 3,4-Methylendioxybenzaldehyd (**29**), 3,5-Dimethoxybenzaldehyd (**30**) sowie 3,4,5-Trimethoxybenzaldehyd (**31**), die bereits als selektive Donoren identifiziert wurden, im analytischen Maßstab in Gegenwart von BAL unter den bereits mehrfach genannten Konditionen für 26 h umgesetzt (*Abb. 3-40*).

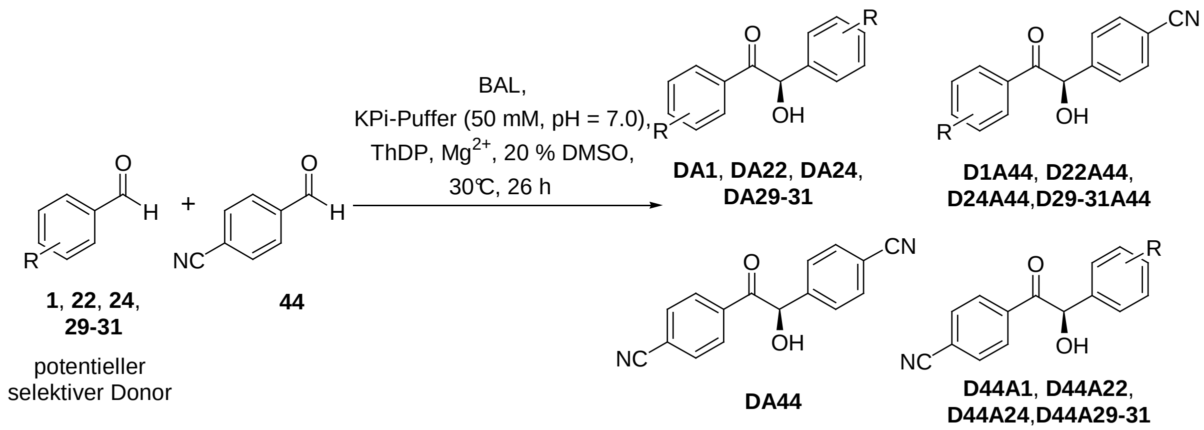
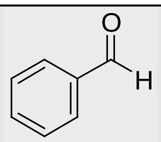
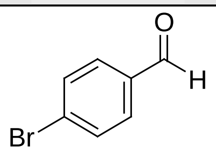
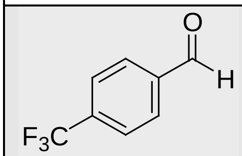
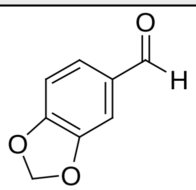
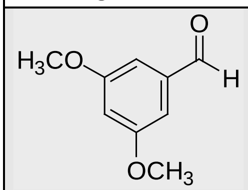
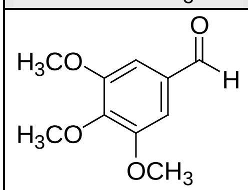


Abb. 3-40: Schematische Darstellung der Umsetzung von 4-Cyanbenzaldehyd (**44**) mit potentiell selektiven Donor-Aldehyden katalysiert durch BAL.

Alle Reaktionen erfolgen mit guten Umsätzen (*Tab. 3-13*). Die unsymmetrischen Produkte werden mit einem Anteil von 57-82 % erhalten. Erwartungsgemäß ist bei der Umsetzung von 4-Cyanbenzaldehyd (**44**) mit Benzaldehyd (**1**), 4-Brombenzaldehyd (**22**) oder 4-Trifluormethylbenzaldehyd (**24**) die Bildung großer Mengen der symmetrischen Benzoine **DA1**, **DA22** und **DA24** zu beobachten, da diese Aldehyde entweder keine (**1**) oder aber nur in der Gegenwart von BFD H281A (**22**, **24**) selektive Donoren darstellen. Aber auch bei den Reaktionen von 3,4-Methylendioxybenzaldehyd (**29**), 3,5-Dimethoxybenzaldehyd (**30**) sowie 3,4,5-Trimethoxybenzaldehyd (**31**), die bei der BAL-katalysierten Umsetzung mit 2-Chlorbenzaldehyd (**2**) als selektive Donoren reagieren, mit dem Aldehyd **44** werden die symmetrischen Produkte **DA29**, **DA30** und **DA31** in deutlichem Ausmaß generiert. Trotz der niedrigeren Elektronendichte der Carbonyl-Funktion von 4-Cyanbenzaldehyds (**44**) im Vergleich zu 2-Chlorbenzaldehyd (**2**) oder 2-Iodbenzaldehyd (**6**) ist die Selektivität der Donoren geringer. Auch der Aldehyd **44** reagiert nicht vollkommen selektiv. Bei den

Reaktionen von **44** mit den Aldehyden **24** und **31** macht das symmetrische (*R*)-4,4'-Dicyanbenzoin (**DA44**) fast 10 % der gebildeten Benzoine aus. Im Falle des 4-Trifluormethylbenzaldehyds (**24**) hängt dies vermutlich mit dem starken –I- und –M-Effekt der *para*-ständigen Trifluormethyl-Gruppe zusammen. Bei der Umsetzung von 3,4,5-Trimethoxybenzaldehyd (**31**) mit dem Aldehyd **44** werden dafür sterische Ursachen vermutet. Möglicherweise verursacht der sterische Anspruch des Aldehyds **31** eine langsame Umsetzung. Die Bildung nur geringer Mengen des symmetrischen Benzoins **DA44** bei den anderen Reaktionen ist ein Indiz dafür, dass der Aldehyd **44** vornehmlich als Akzeptor fungiert.

Donor **X**		Umsatz [%][73]	Benzoin-Verteilung[73]		
			DXA44 + **D44AX** [%]	**DAX** [%]	**DA44** **[%]**
	**1**	88	63	34	3
	**22**	> 80[a]	74	26	< 1
	**24**	95	57	34	9
	**29**	90	80	15	5
	**30**	94	82	13	5
	**31**	80	72	20	8

[a]Eine exakte Bestimmung des Umsatzes war aus technischen Gründen nicht möglich.

Tab. 3-13: Ergebnisse der Umsetzung des Aldehyds **44** mit potentiellen Donor-Aldehyden.

Es ist daher anzunehmen, dass als unsymmetrische Produkte selektiv die Verbindungen (*R*)-4'-Cyan-benzoin (**D1A44**), (*R*)-4-Brom-4'-cyan-benzoin (**D22A44**), (*R*)-4'-Cyan-3,4-methylendioxy-benzoin (**D29A44**) und (*R*)-4'-Cyan-3,5-dimethoxy-benzoin (**D30A44**) generiert werden.Um dies zu überprüfen, wird (*R*)-4'-Cyan-3,5-dimethoxy-benzoin (**D30A44**) im präparativen Maßstab synthetisiert (*Abb. 3-41*). Die Reaktion liefert bei hohem Umsatz ein Benzoin-Gemisch das zu 90 % aus dem unsymmetrischen Benzoin **D30A44** und zu 10 % aus dem symmetrischen (*R*)-3,3',5,5'-Tetramethoxy-benzoin (**DA30**) besteht.

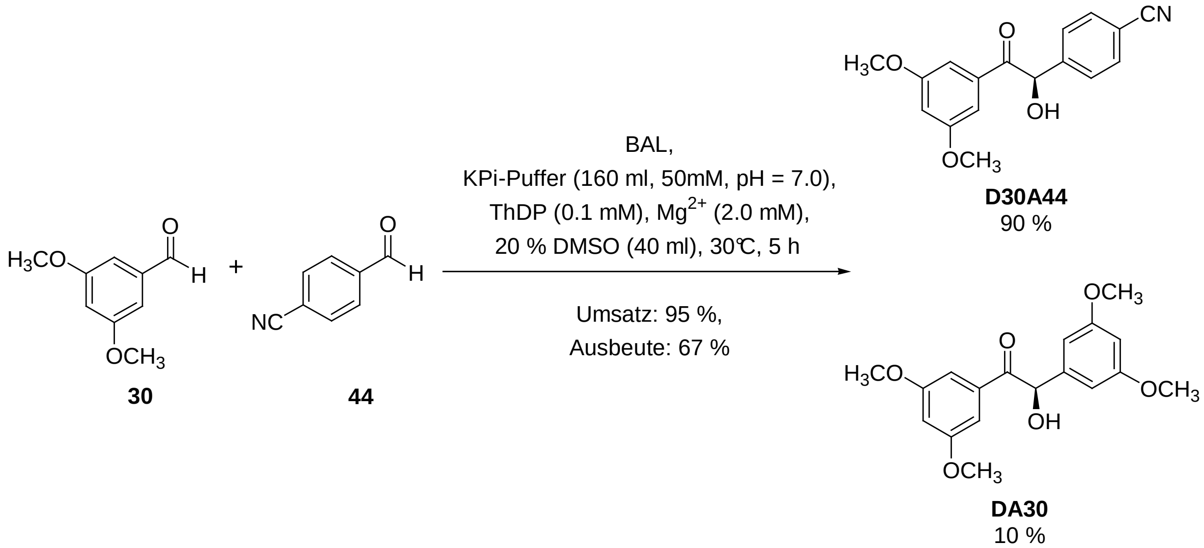


Abb. 3-41: Synthese von (*R*)-4'-Cyan-3,5-dimethoxy-benzoin (**D30A44**) im präparativen Maßstab.

Der Nachweis, dass es sich bei dem synthetisierten, gemischten (*R*)-Benzoin um das Isomer (*R*)-4'-Cyan-3,5-dimethoxy-benzoin (**D30A44**) handelt, kann mit Hilfe der auf chemischem Wege synthetisierten Verbindung ***rac*-D30A44** und der trimethylsilyl-geschützten Verbindung ***rac*-D44A30b** erbracht werden. Ein Vergleich der ^{13}C-NMR-Spektren dieser Substanzen mit dem Spektrum von **D30A44** ist eindeutig, da die chemischen Verschiebungen der trimethylsilyl-geschützten Benzoine nur minimal von denen der freien Benzoine abweichen (*Abb. 3-42*). Ein Vergleich der Spektren aller drei freien Benzoine **D30A44, *rac*-D30A44** und ***rac*-D44A30** ist nicht möglich, da die Verbindungen wenig stabil sind. Die Umsetzung von des racemischen, trimethylsilyl-geschützten ***rac*-D44A30**b mit 2 M HCl führt zur vollständigen Zersetzung. Auch die Aufarbeitung des enzymatischen Ansatzes durch Ausschütteln mit Ethylacetat und späteres Entfernen des Lösungsmittels bei 40°C unter vermindertem Druck führt zu teilweiser Zersetzung und Isomerisierung. Dass es hier zur Isomerisierung des enzymatisch gebildeten Produktes kommt, ist ein interessanter Aspekt.

Bislang haben die durchgeführten Untersuchungen ergeben, dass bei den Enzym-katalysierten Reaktionen immer die energetisch stabileren Verbindungen erhalten werden, die keine Tendenz zur Isomerisierung aufweisen. Eine eingehende Untersuchung dieses Phänomens ist aufgrund der geringen Stabilität beider Isomere nicht möglich.

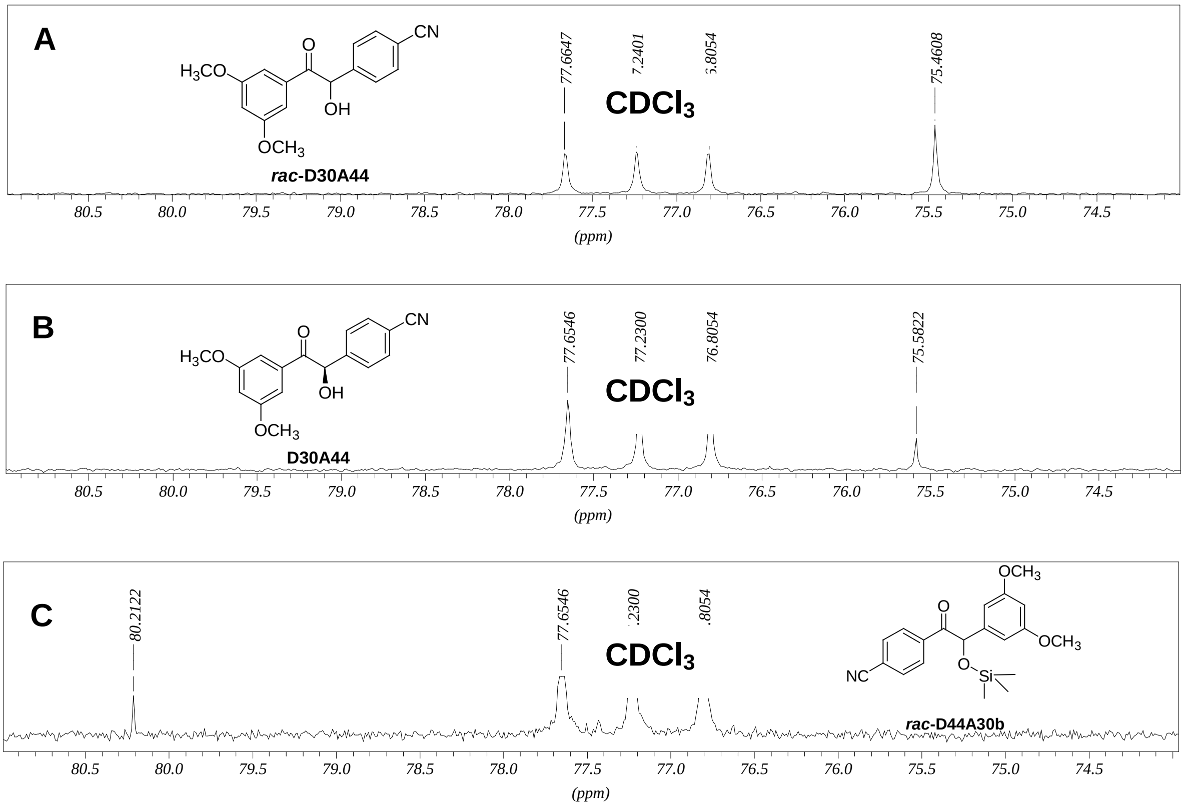


Abb. 3-42: Ausschnitte aus den ^{13}C-NMR-Spektren der Verbindungen ***rac*-D30A44** (**A**), **D30A44** (**B**) und ***rac*-D44A30b** (**C**). Gezeigt sind die chemischen Verschiebungen der Carbinol-Kohlenstoff-Atome.

Ein weiteres Benzaldehyd-Derivat, dessen Untersuchung hinsichtlich seines potentiellen Akzeptor-Verhaltens interessant erscheint, ist *ortho*-Phthalaldehyd (**45**, $\varepsilon_{½}$ = -1.080 V[86]). Dieser Aldehyd wird ebenfalls mit Benzaldehyd (**1**), 4-Brombenzaldehyd (**22**), 4-Trifluormethylbenzaldehyd (**24**), 3,4-Methylendioxybenzaldehyd (**29**), 3,5-Dimethoxybenzaldehyd (**30**) sowie 3,4,5-Trimethoxybenzaldehyd (**31**) im analytischen Maßstab in Gegenwart von BAL 48 h lang umgesetzt. Die Ergebnisse sind in der *Tabelle 3-14* aufgeführt. Die Reaktionen erfolgen mit moderaten bis guten Umsätzen. Die erreichten Selektivitäten zugunsten der Kreuzkupplungsprodukte sind hoch. Die Bildung des symmetrischen (*R*)-2,2'-Diformyl-benzoins (**DA45**) wird bei keinem Ansatz detektiert und bei den Umsetzungen von **45** mit Benzaldehyd (**1**) oder den Aldehyden **29**, **30** und **31** entstehen die

symmetrischen Produkte **DA1**, **DA29**, **DA30** und **DA31** nicht. Dies lässt darauf schließen, dass der Aldehyd **45** selektiv als Akzeptor umgesetzt wird, während die Aldehyde **1**, **29**, **30** und **31** selektiv als Donoren reagieren. Daraus lässt sich wiederum folgern, dass selektiv die Kreuzkupplungsprodukte **D1A45**, **D29A45**, **D30A45** und **D31A45** entstehen. Eingehende Betrachtung der MS-Spektren ergibt allerdings, dass die erhaltenen Produkte nicht die sonst für gemischte Benzoine übliche Fragmentierung zeigen. Zusätzlich zum Molekül-Peak und den Peaks, die durch Fragmente einer α-Spaltung erzeugt werden, weisen die Spektren zahlreiche, intensive Peaks auf, die ausgehend von der Struktur der unsymmetrischen Benzoine nicht zu erklären sind.

Donor **X**	Umsatz [%][73]	Benzoin-Verteilung[73]		
		Fläche der Signale mit der Masse von **DXA45** und **D45AX** [%]	Fläche der Signale mit der Masse von **DAX** [%]	Fläche der Signale mit der Masse von **DA45** **[%]**
1	91[a]	> 99	< 1	< 1
22	70	81	19	< 1
24	75	84	16	< 1
29	33	> 99	< 1	< 1
30	86	> 99	< 1	< 1
31	12	> 99	< 1	< 1

[a] Reaktionszeit: 4 d.

Tab. 3-14: Mittels GC-Analyse bestimmte Ergebnisse der Umsetzung des Aldehyds **45** mit potentiellen Donor-Aldehyden.

Die Vermutung, dass es bei den durchgeführten Ansätzen zu unerwarteten Folge-Reaktionen kommt, wird durch den Versuch, das unsymmetrische (*R*)-3,5-Dimethoxy-2’-formyl-benzoin (**D30A45**) im präparativen Maßstab zu synthetisieren, bestätigt (*Abb. 3-43*).[88]

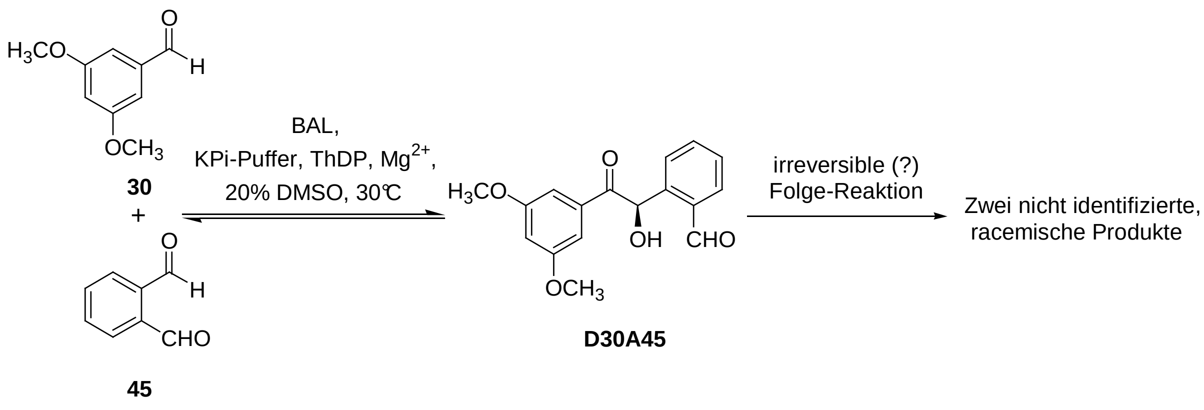


Abb. 3-43: Die BAL-katalysierte Umsetzung der Aldehyde **30** und **45** liefert zwei nicht identifizierte racemische Produkte.

Die isolierte Substanz besitzt laut GC-MS-Analyse zwar das Molekulargewicht von **D30A45**, die ^{1}H- und ^{13}C-NMR-Spektren weisen aber kein Signal für das Proton bzw. das C-Atom einer Aldehyd-Funktion auf. Stattdessen sind zahlreiche Signale erkennbar, die mit der Struktur der Verbindung **D30A45** nicht vereinbar sind. NMR- und HPLC-Analyse der Substanz zeigen überdies, dass es sich um ein Gemisch aus zwei racemischen Verbindungen mit ähnlicher Struktur handelt. Da eine Unterscheidung der beiden Verbindungen mittels GC-MS-Analyse nicht möglich ist, handelt es sich möglicher Weise um Isomere. Die Bildung von Produkten, die durch intramolekulare Cyclisierung entstehen, kann ausgeschlossen werden, da diese nicht die ermittelten NMR-Daten (siehe Kapitel 6.6.2) liefern würden. Handelt es sich bei der Folgereaktion um einen irrevesiblen Prozess, kann dies auch der Grund für die beobachteten, hohen Selektivitäten sein, da das aus der Folgereaktion resultierende Produkt im Gegensatz zu den Benzoinen nicht mehr im Gleichgewicht mit den Benzaldehyden steht. Hiergegen spricht allerdings die Bildung großer Mengen von (*R*)-4,4’-Dibrom-benzoin (**DA22**), (*R*)-4,4’-Di-(trifluormethyl)-benzoin (**DA24**) bei den Umsetzungen von Aldehyd **45** mit den Aldehyden **22** und **24**.

3.6.2 Sterische Effekte

Schon auf den ersten Blick scheint die Tatsache, dass die beiden Enzyme BFD H281A und BAL unterschiedliche Substrat-Spektren besitzen, zu belegen, dass die Donor/Akzeptor-Selektivität bei der enzymatischen Kreuz-Benzoin-Kondensation durch die sterischen Eigenschaften der Substrate beeinflusst wird. In beiden Enzymen erfolgt die Bildung der Kupplungsprodukte mit Hilfe des Cofaktors ThDP nach dem gleichen Mechanismus, so dass unterschiedliche Versuchsergebnisse bei der Umsetzung der gleichen Aldehyde auf sterische

Effekte im Active site hindeuten. Die beiden Enzyme weichen allerdings bezüglich ihrer Protein-Sequenz stark von einander ab (Sequenz-Homologie < 30 %) und eine zum Active site gehörende vergleichbare Struktur konnte nicht identifiziert werden.[89] Aus diesem Grund unterscheiden sich die Active sites vermutlich stark voneinander. Es besteht also die Möglichkeit, dass Unterschiede bezüglich der Donor/Akzeptor-Selektivität nicht durch sterische Effekte induziert werden, sondern die Folge einer unterschiedlichen Stabilisierung der Intermediate, insbesondere des aktivierten Aldehyds, in den beiden ungleich strukturierten Active sites sind. Hinzu kommt, dass die in den vorhergehenden Kapiteln beschriebene Betrachtung der Eigenschaften der freien Aldehyde eine erhebliche Vereinfachung darstellt. Korrekter Weise müssten die Eigenschaften der aktivierten Aldehyde im Active site betrachtet werden, wie es von *Fukuzumi et al.* mit Hilfe von zyklischer Voltametrie und ESR-Spektroskopie ansatzweise, allerdings ohne Einbeziehung eines Enzyms, durchgeführt wurde.[90] Da derartige Untersuchungen aber sehr aufwendig sind und auch keine Kenntnis über die Struktur der BAL durch Röntgen-Kristallstrukturanalyse oder Modellierung besteht, muss dies an dieser Stelle unterbleiben. Im Folgenden werden deshalb ausschließlich einige phänomenologische Aspekte der Problematik besprochen.

Wie schon zu Beginn des Kapitels 6.3.1 ausgeführt, ist die augenfälligste Beobachtung der durchgeführten Screenings, dass mit Ausnahme von 4-Cyanbenzaldehyd (**44**) alle für BFD H281A oder BAL identifizierten selektiven Akzeptoren *ortho*-substituiert sind. Dies hat neben elektronischen vermutlich auch sterische Ursachen, da die in der Gegenwart von BFD H281A als selektive Akzeptoren reagierenden Aldehyde 2-Chlorbenzaldehyd (**2**), 2-Methylbenzaldehyd (**3**), 2-Methoxybenzaldehyd (**4**) und 2-Brombenzaldehyd (**5**) in der Gegenwart von BAL problemlos zu den symmetrischen Produkten **DA2**, **DA3**, **DA4** und **DA5** umgesetzt werden. Für eine sterische Komponente der Selektivität spricht auch, dass bei den Umsetzungen mit 2-Iodbenzaldehyd (**6**, $\varepsilon_{½}$ = -1.247 V), höhere Selektivitäten erreicht werden als bei den Ansätzen mit 2-Brombenzaldehyd (**5**, $\varepsilon_{½}$ = -1.197), trotzdem die Carbonyl-Funktion von **6** elektronenreicher ist. Im Falle von BFD H281A ist die Behinderung durch das Iod-Atom offenbar so groß, dass 2-Iodbenzaldehyd (**6**) weder als Donor noch als Akzeptor umgesetzt wird. Von BAL kann **6** nur als Akzeptor umgesetzt werden. Für beide Enzyme gilt in Bezug auf *ortho*-substituierte Aldehyde offenbar, dass der Akzeptor-Aldehyd sterisch anspruchsvoller sein darf als der Donor-Aldehyd (*Abb. 3-44*). Das gleiche Argument kann auch ins Feld geführt werden, um die Beobachtung zu erklären, dass bei Umsetzungen mit 2-Chlorbenzaldehyd (**2**, $\varepsilon_{½}$ = -1.264 V) höhere Selektivitäten erzielt werden als bei den

Reaktionen, die mit 4-Cyanbenzaldehyd (**44**, $\varepsilon_{1/2}$ = -1.100 V) als potentiellem Akzeptor durchgeführt werden. Ursächlich dafür sind vermutlich wieder sterische Effekte, da die geringere Elektronendichte der Carbonyl-Funktion des Aldehyds **44** eigentlich das entgegengesetzte Ergebnis liefern müsste. Auch dies unterstreicht, dass insbesondere Aldehyde, bei denen die *ortho*-Position substituiert ist, sterisch gehindert sind.

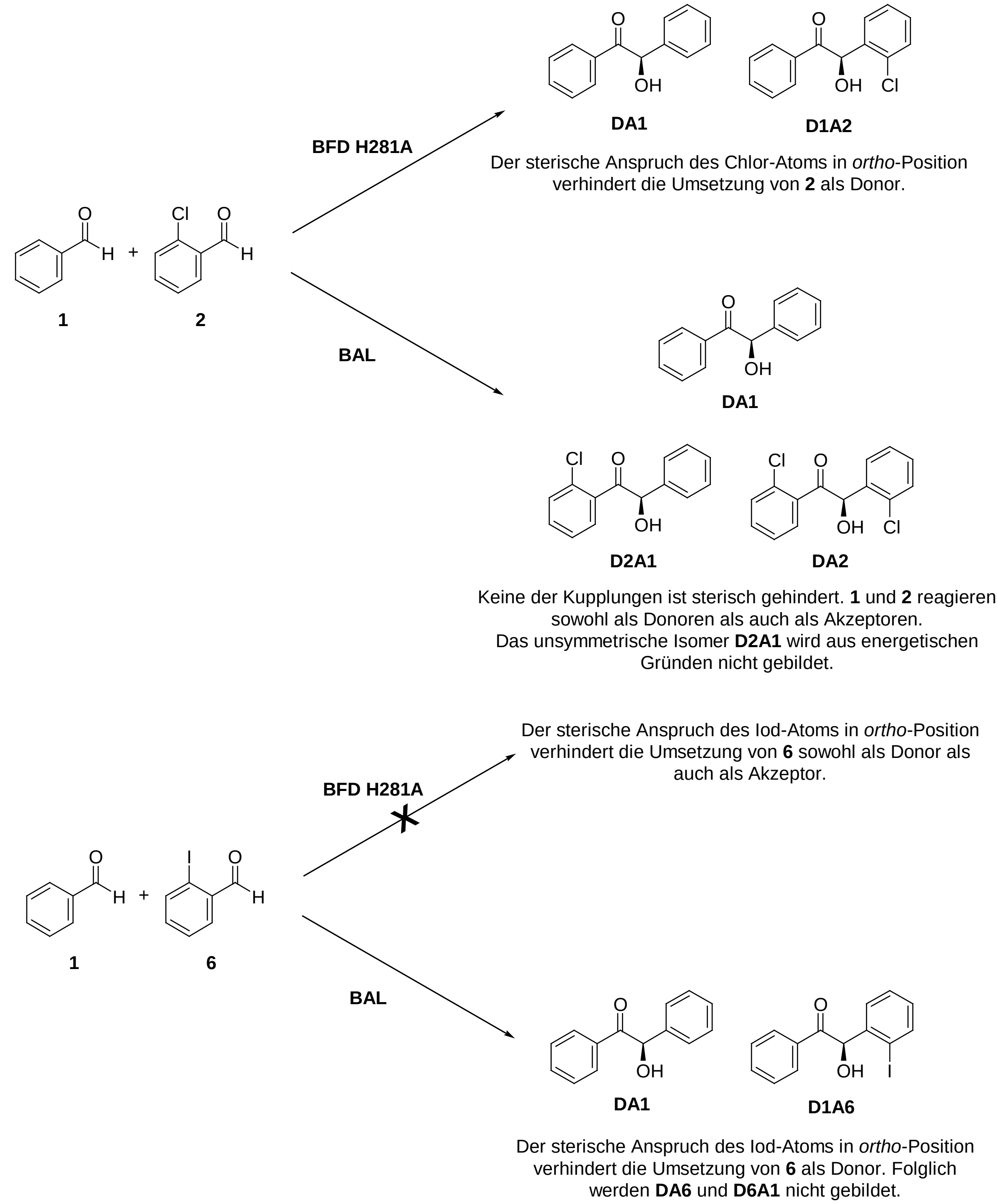


Abb. 3-44: Sterischer Einfluss von *ortho*-Substituenten bei der Kreuz-Benzoin-Kondensation.

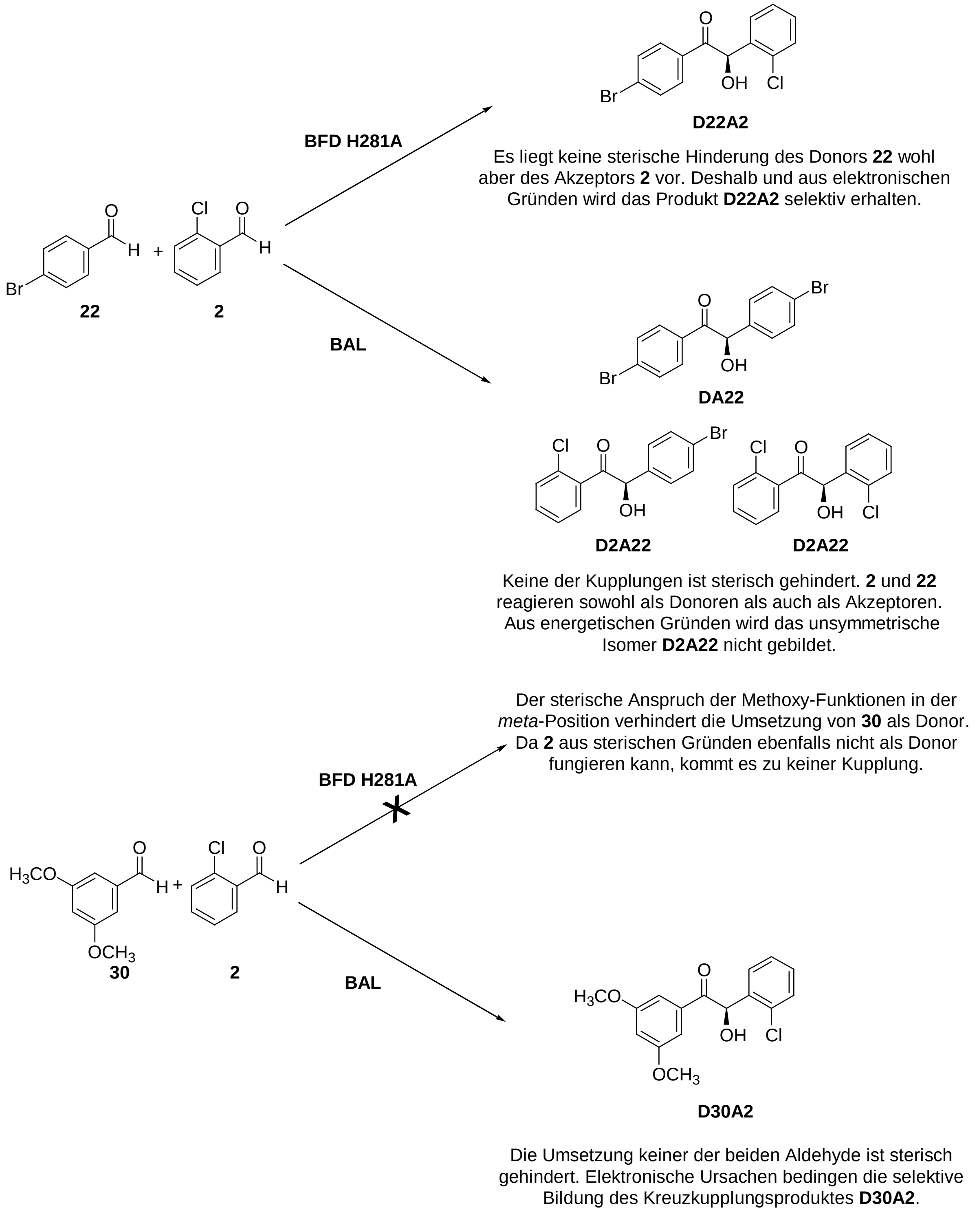


Abb. 3-45: Beeinflussung der Donor-Selektivität durch sterische Effekte am Beispiel der Umsetzung der potentiellen Donoren **22** und **30** mit dem Akzeptor **2**.

Ein ähnliches Bild liefern die erhaltenen Ergebnisse zur Donor-Selektivität. Während die BFD-Mutante hohe Selektivitäten bei den Reaktionen des Akzeptors 2-Chlorbenzaldehyd (**2**) mit den mono-substituierten Aldehyden 3-Cyanbenzaldehyd (**18**), 4-Brombenzaldehyd (**22**) und 3-Trifluormethylbenzaldehyd (24) liefert, werden die sterisch anspruchsvollen

3,4-Methylendioxybenzaldehyd (**29**), 3,5-Dimethoxybenzaldehyd (**30**) und 3,4,5-Trimethoxybenzaldehyd (**31**) nicht umgesetzt. Bei den BAL-katalysierten Umsetzungen von monosubstituierten Aldehyden als Donoren mit 2-Chlorbenzaldehyd (**2**) werden hingegen nur schlechte Selektivitäten erzielt. Erst bei den Reaktionen der sterisch anspruchsvollen Aldehyde **29**, **30** und **31** mit dem Aldehyd **2** werden die gewünschten Kreuzkupplungsprodukte **D29A2**, **D30A2** oder **D31A2** mit guter Selektivität generiert (*Abb. 3-45*).

Insgesamt kann aus den erhaltenen Ergebnissen abgeleitet werden, dass die Reaktivität und damit die Selektivität vor allem durch Substitution in der *ortho*-Position der Aldehyde beeinflusst wird. Mono-Substitution in der *meta*-Position wirkt sich bei BFD H281A und BAL nur in Ausnahmefällen merklich auf die Selektivität aus. Mono-Substitution in der *para*-Position führt nur bei verschiedenen BFD H281A-katalysierten Reaktionen zu hoher Donor-Selektivität in der Gegenwart eines selektiven Akzeptors wie 2-Chlorbenzaldehyd (**2**).
Bei BAL-katalysierten Reaktionen wirkt sich erst Mehrfach-Substitution mit sterisch anspruchsvollen Subsituenten auf die Reaktivität und die Donor-Selektivität aus. Befindet sich einer der Substituenten in der *para*-Position, führt dies nicht zu einer Zunahme der Selektivität wohl aber zu einer Verringerung der Aktivität. Während 3,5-Dimethoxybenzaldehyd (**30**) mit guten Ausbeuten zum symmetrischen (*R*)-3,3’,5,5’-Tetramethoxybenzoin (**DA30**) und zum unsymmetrischen (*R*)-2’-Chlor-3,5-dimethoxy-benzoin (**D30A2**) umgesetzt wird, erfolgt die Bildung der Produkte (*R*)-3,3’,4,4’-Di-(methylendioxy)-benzoin (**DA29**) und (*R*)-2’-Chlor-3,4-methylendioxy-benzoin (**D29A2**) bzw. (*R*)-3,3’,4,4’,5,5’-Hexamethoxy-benzoin (**DA31**) und (*R*)-2’-Chlor-3,4,5-trimethoxy-benzoin (**D31A2**) vergleichsweise langsam bzw. mit niedrigem Umsatz.

4. Zusammenfassung und Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wird die Entwicklung eines Konzeptes beschrieben, mit dem sich unsymmetrische (*R*)-Benzoine erstmals, sehr effizient in einem Syntheseschritt, chemoselektiv und in enantiomerenreiner Form erhalten lassen. Die Generierung dieser Verbindungen erfolgt dabei mittels einer durch die ThDP-abhängigen Enzyme Benzaldehyd-Lyase (BAL) und Benzoylformiat-decarboxylase H281A (BFD H281A) katalysierten Kreuz-Benzoin-Kondensation.

Das erarbeitete Konzept beruht auf der Ausnutzung der elektronischen und sterischen Eigenschaften sowohl der eingesetzten aromatischen Aldehyde als auch der verwendeten Enzyme. Dadurch wird es möglich, dass bei geeigneter Substratkombination und Enzymauswahl ein Aldehyd selektiv als Donor reagiert, während der zweite Aldehyd selektiv als Akzeptor umgesetzt wird. Durch die resultierende asymmetrische Kreuzkupplung wird so chemo- und enantioselektiv ein Produkt erhalten (*Abb. 4-1*).

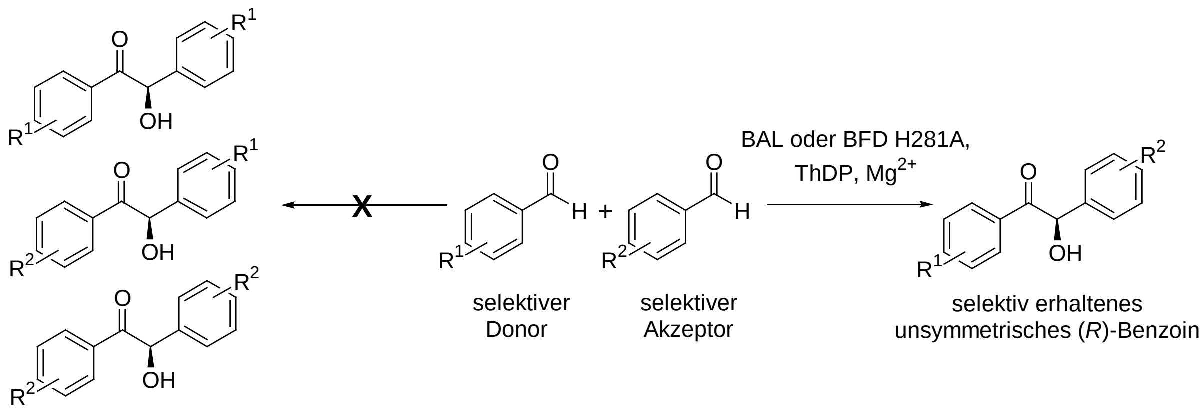
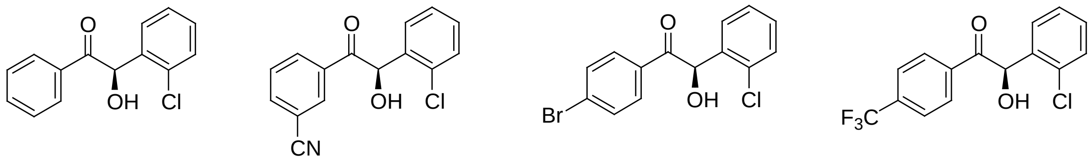


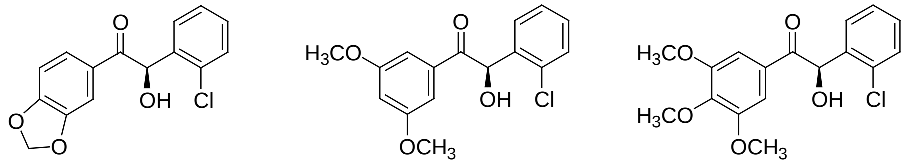
Abb. 4-1: Schematische Darstellung des Donor/Akzeptor-Konzeptes.

Zur Etablierung dieses Donor/Akzeptor-Konzepts wurden verschiedene Screenings durchgeführt, bei welchen im analytischen Maßstab Kombinationen von aromatischen Aldehyden in wässerigem Milieu (KPi-Puffer, DMSO, ThDP, Mg^{2+}) bei 30°C Enzym-katalysiert umgesetzt wurden. Zum einen konnten mittels dieser Screenings die beiden Enzyme BAL und BFD H281A als Katalysatoren identifiziert werden, welche die selektive Kreuzkupplung zwischen zwei unterschiedlichen aromatischen Aldehyden zu katalysieren vermögen. Desweiteren wurde das Reaktionsverhalten der Aldehyde in Gegenwart unterschiedlicher Reaktionspartner untersucht und darauf aufbauend eine Einteilung in Donoren und Akzeptoren vorgenommen.

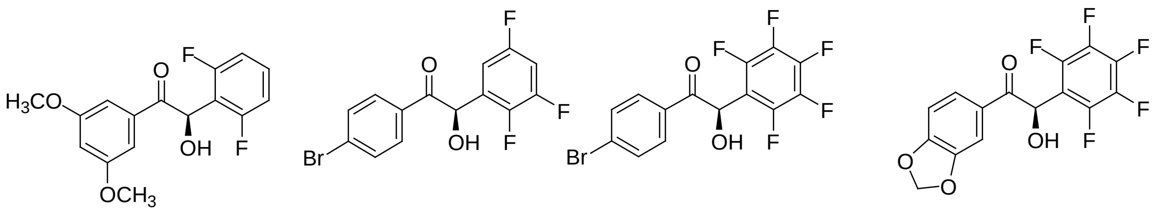
Zahlreiche unsymmetrische (*R*)-Benzoine konnten hochselektiv bezüglich Konstitution und Enantiomerenreinheit auch im präparativen Maßstab (45-250 mL Reaktionsvolumen) synthetisiert werden (*Abb. 4-2*). Reinigung der Rohprodukte durch Umkristallisieren oder Säulenchromatographie lieferte die reinen Substanzen.



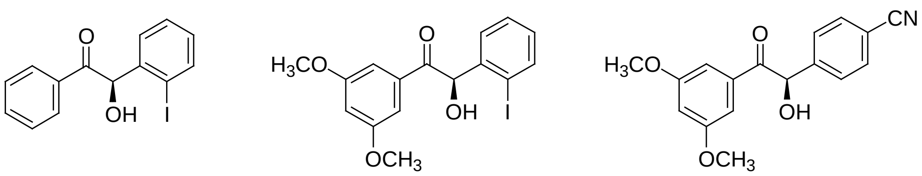
D1A2 **D18A2** **D22A2** **D24A2**



D29A2 **D30A2** **D31A2**



D30A10 **D22A11** **D22A12** **D29A12**



D1A6 **D30A2** **D30A43**

Abb. 4-2: Durch enzymatische Kreuz-Benzoin-Kondensation im präparativen Maßstab erhaltene unsymmetrische (*R*)-Benzoine.

Durch Röntgen-Kristallstrukturanalyse des **D30A2**-Derivates (*R*)-2-(4-Brom-benzoyloxy)-2-(2-chlor-phenyl)-1-(3,5-dimethoxy-phenyl)-ethanon [**(*R*)-38**] konnte nachgewiesen werden, dass die enzymatisch generierten Kreuzkupplungsprodukte (*R*)-konfiguriert sind. Darüber hinaus wurde die CD-Spektroskopie als generelle Methode zur Bestimmung der absoluten Konfiguration von Benzoinen etabliert. Durch die charakteristische Abfolge von positiven und negativen Cotton-Effekten wird neben der einheitlichen Konfiguration auch eine einheitliche Konformation der Verbindugen nachgewiesen.

Ein Zugang zu den (*S*)-konfigurierten unsymmetrischen Benzoinen konnte durch kinetische Racematspaltung der racemischen Verbindungen mit dem Enzym BAL erhalten werden (*Abb. 4-3*). Dabei wurde ausgenutzt, dass das Enzym neben der C-C-Bindungsknüpfungs-Aktivität (Ligase-Aktivität) auch eine C-C-Spaltungs-Aktivität (Lyase-Aktivität, Retro-Benzoin-Kondensation) besitzt. Die durch die Spaltung des (*R*)-Benzoins entstehenden Aldehyde werden mit Acetaldehyd zu den entsprechenden (*R*)-2-Hydroxy-1-phenyl-1-propanon-Derivaten umgesetzt. Das (*S*)-Benzoin verbleibt unverändert in Lösung und kann chromatographisch abgetrennt werden.

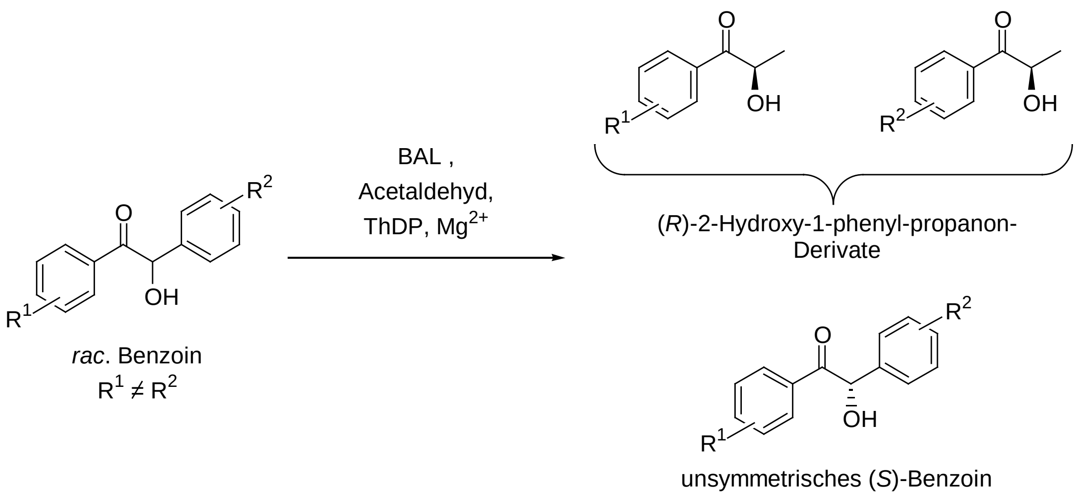


Abb. 4-3: Synthese von unsymmetrischen (*S*)-Benzoinen durch kinetische Racemat-Spaltung.

Die Ergebnisse der durchgeführten Untersuchungen liefern damit ein praktikables Werkzeug zur selektiven Generierung von gemischten (*R*)- und (*S*)-Benzoinen in enantiomerenreiner Form. Gleichzeitig wird aus den erhaltenen Daten aber auch offensichtlich, dass die Ursachen für die beobachtete Selektivität komplex sind. Zwar kann den aromatischen Aldehyden eine generelle Tendenz zugeordnet werden, als Donor oder Akzeptor zu reagieren. Diese schließt ein umgekehrtes Reaktionsverhalten aber nicht aus. So reagiert 2-Chlorbenzaldehyd (**2**) mit 3,5-Dimethoxybenzaldehyd (**30**) in einer BAL-katalysierten Umsetzung selektiv als Akzeptor unter Bildung des Kreuzkupplungsproduktes (*R*)-2'-Chlor-3,5-dimethoxy-benzoin (**D30A2**). Wird nur der Aldehyd **2** mit BAL umgesetzt, reagiert dieser sowohl als Akzeptor als auch als Donor und es bildet sich mit guter Ausbeute das symmetrische (*R*)-2,2'-Dichlorbenzoin (**DA2**). Die BAL- oder BFD-katalysierte Umsetzung von **2** mit Acetaldehyd liefert das (*R*)- bzw. das (*S*)-2-Hydroxy-1-phenyl-1-propanon (2-HPP)-Derivat, welches in das isomere Phenyl-acetyl-carbinol (PAC)-Derivat umlagert (*Abb. 4-4*). Es stellt sich deshalb die Frage nach dem Ursprung der Selektivität bei der Kreuz-Benzoin-Kondensation.

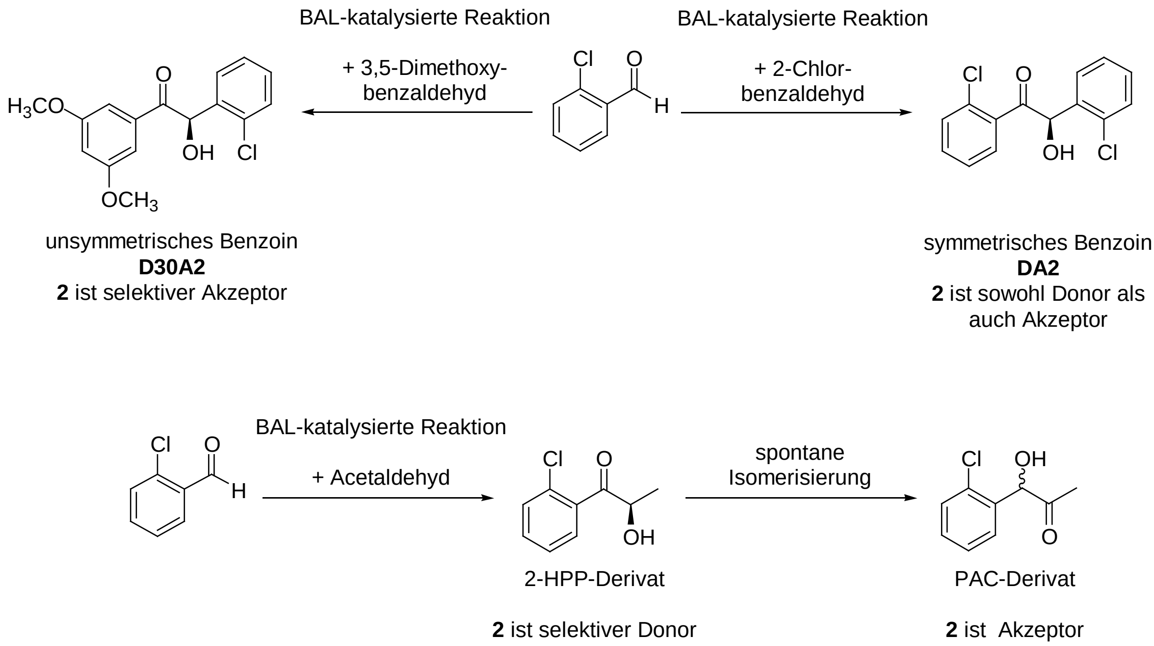


Abb. 4-4: Variierendes Donor/Akzeptor-Verhalten aromatischer Aldehyde gezeigt am Beispiel des 2-Chlorbenzaldehyds.

Sowohl für die chemische als auch für die enzymatische Kreuzkupplung kommen mehrere Ursachen in Betracht. Eine Möglichkeit besteht in einer energetisch bedingten selektiven Bildung nur eines der beiden möglichen aktivierten Aldehyde aus dem Donor-Aldehyd und dem Katalysator. Als weitere Ursache der Chemoselektivität kommt die ausschließliche Umsetzung eines der beiden aktivierten Aldehyde mit dem Akzeptor oder alternativ die ausschließliche Umsetzung einer der beiden Akzeptoren mit dem aktivierten Donor-Aldehyd in Frage. Beiden Theorien widerspricht aber zum einen, dass sich aus verschiedenen Benzaldehyden, die in enzymatischen Kreuzkupplungen selektiv als Akzeptoren reagieren, problemlos symmetrische Benzoine generieren lassen [z.B 2,2'-Dichlor-benzoin (**DA2**), 2,2'-Dibrom-benzoin (**DA5**), 2,2',6,6'-Tetrafluor-benzoin (**DA10**)][50,51] und zum anderen, dass bei den Cyanid-katalysierten Kupplungen neben einem unsymmetrischen häufig auch beide symmetrischen Produkte erhalten werden.[22,23,24d]

Weitgehend in Einklang mit den erhaltenen Ergebnisse ist es, die Bildung des energetisch günstigsten Produktes als eine grundlegende Ursache für den selektiven Erhalt eines unsymmetrischen Benzoins bei der Enzym-katalysierten Kupplung anzunehmen. Dies bedeutet, dass die Generierung beider aktivierter Aldehyde möglich ist und dass diese mit beiden Aldehyden gekuppelt werden können. Die intermediär entstehenden weniger stabilen Produkte werden aber sofort wieder in das energetisch stabilste Produkt umgewandelt. Die Umwandlung kann

dabei dadurch erfolgen, dass die energetisch weniger stabilen Benzoine wieder in die Benzaldehyd-Derivate gespalten werden, die dann in einer erneuten Benzoin-Kondensation mit einem anderen Benzaldehyd-Derivat das ernergetisch stabilste Produkt bilden. Alternativ ist denkbar, dass die energetisch weniger stabilen Benzoine mit ThDP einen aktivierten Komplex bilden, der mit einem weiteren Aldehydmolekül zu dem energetisch stabilsten unsymmetrischen Benzoin reagiert.[91] Unabhängig davon, welcher dieser beiden Mechanismus durchlaufen wird, unterscheidet sich die enzymatische von der Cyanid-katalysierten Kupplung. Zwar katalysieren sowohl die Enzyme als auch Cyanid die Hin- und die Rückreaktion (Retro-Benzoin-Kondensation). Da das letztlich selektiv gebildete enzymatische Produkt in enantiomerenreiner Form generiert wird, ist jedoch eindeutig, dass dieses durch eine Kreuzkupplung entsteht, bei der ein Aldehyd selektiv als Donor reagiert, während der andere selektiv als Akzeptor umgesetzt wird. Ausschließlich diesen energetischen Effekt berücksichtigend erfolgt die selektive Kreuz-Benzoin-Kondensation vermutlich nach dem in der *Abbildung 4-5* dargestellten Schema.

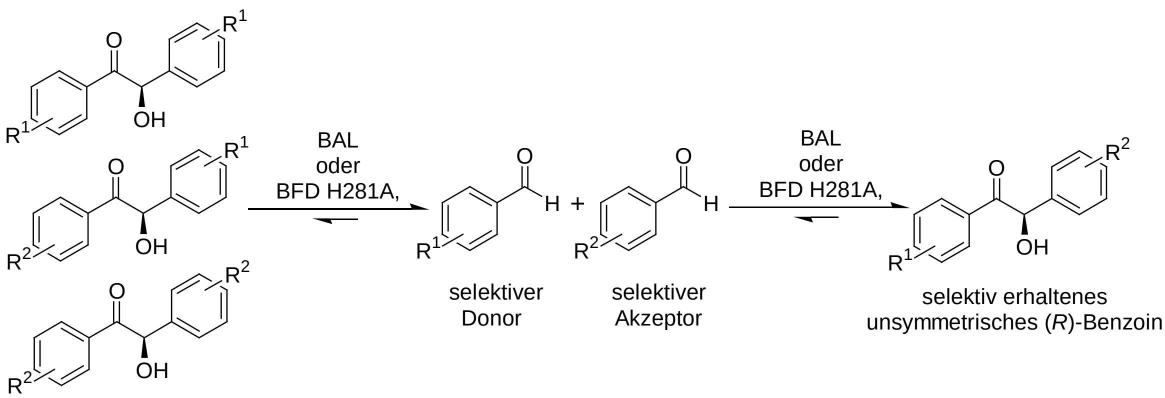


Abb. 4-5: Schematische Darstellung der wahrscheinlichen Ursache der enzymatischen Donor/Akzeptor-Selektivität.

Für die beiden symmetrischen und das energetisch weniger stabile unsymmetrische Benzoin liegt das Gleichgewicht auf der Seite der Substrate, während es für das selektiv erhaltene Benzoin auf der Produkt-Seite liegt. Mit dieser Theorie deckt sich die Beobachtung, dass bei BAL-katalysierten Reaktionen auch in Fällen, in denen die Kreuzkupplung letztlich selektiv ein Produkt liefert, zu Beginn der Reaktion häufig die symmetrischen Produkte nachweisbar sind. Diese werden offensichtlich wieder gespalten und zu dem energetisch bevorzugten unsymmetrischen Produkt umgesetzt.

Bei den Cyanid-katalysierten Reaktion, bei denen neben einem unsymmetrischen beide symmetrischen Kupplungsprodukte erhalten werden,[22,24d] ist die Selektivität vermutlich das Ergebnis der Isomerisierung des energetisch weniger stabilen unsymmetrischen Isomers in das stabilere (*Abb. 4-6*). Die Retro-Benzoin-Kondensation spielt in diesen Fällen anscheinend eine untergeordnete Rolle.

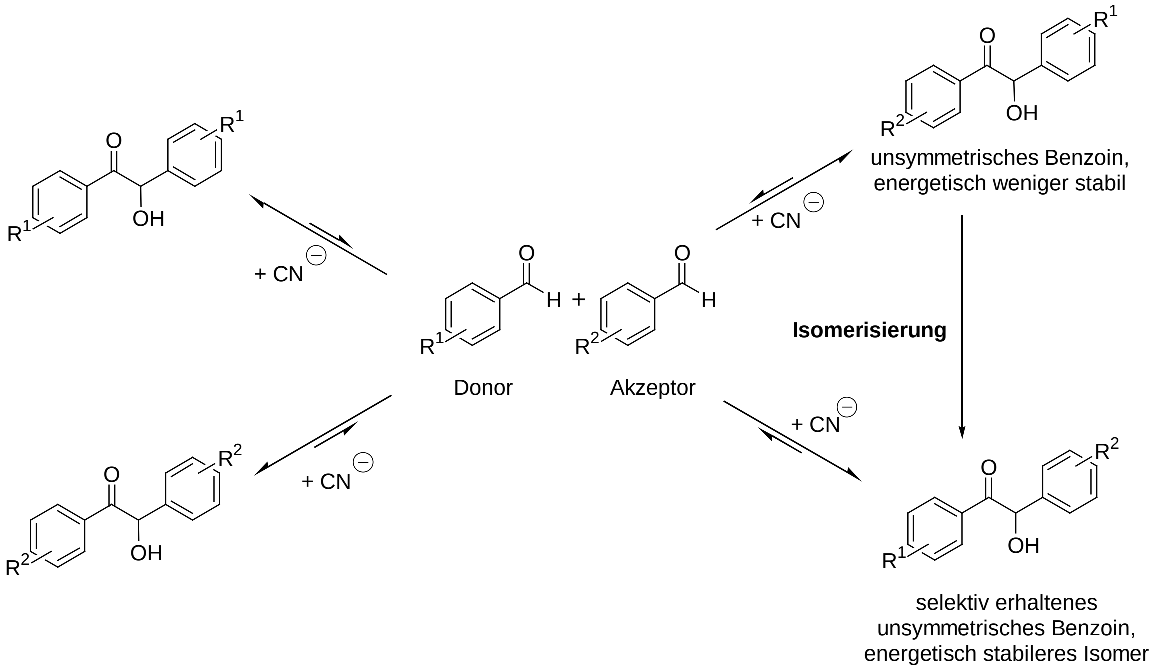


Abb. 4-6: Selektive Generierung eines der beiden unsymmetrischen Benzoine bei der chemischen Kreuz-Benzoin-Kondensation.

Allerdings gilt dies nicht für alle Cyanid-katalysierten Kreuzkupplungen. In den seltenen beschriebenen Fällen, in denen eines der unsymmetrischen Benzoine das einzige Produkt der Reaktion darstellt,[8] beruht die Selektivität vermutlich auf der gleichen Ursache wie jene der enzymatisch katalysierten Umsetzungen. Die Isomerisierung als Quelle der Selektivität bei der Cyanid-katalysierten Reaktion anzunehmen ist auch deshalb naheliegend, weil gezielte sauer- oder alkalisch-katalysierte Isomerisierung von unsymmetrischen Benzoinen literaturbeschrieben sind.[15c,16e,26]

Aufschlussreich für das Verständnis des Ursprungs der Selektivität sowohl bei der enzymatischen als auch bei der chemischen Kreuz-Benzoin-Kondensation wäre die Betrachtung der Entwicklung der Produktverteilung mit der Zeit. Dies würde es ermöglichen die vorhergehend postulierten und in den *Abbildungen 4-5* und *4-6* schematisch dargestellten Mechanismen nachzuweisen oder aber zu widerlegen. Hierbei könnte z. B. ermittelt werden,

ob der Anteil einer bestimmten Verbindung am Produktgemsich stetig steigt oder aber ein Maximum durchläuft. In letzterem Fall wäre nachgewiesen, dass das selektiv erhaltene Produkt das Ergebnis einer Folgereaktion gemäß *Abbildung 4-7* ist.

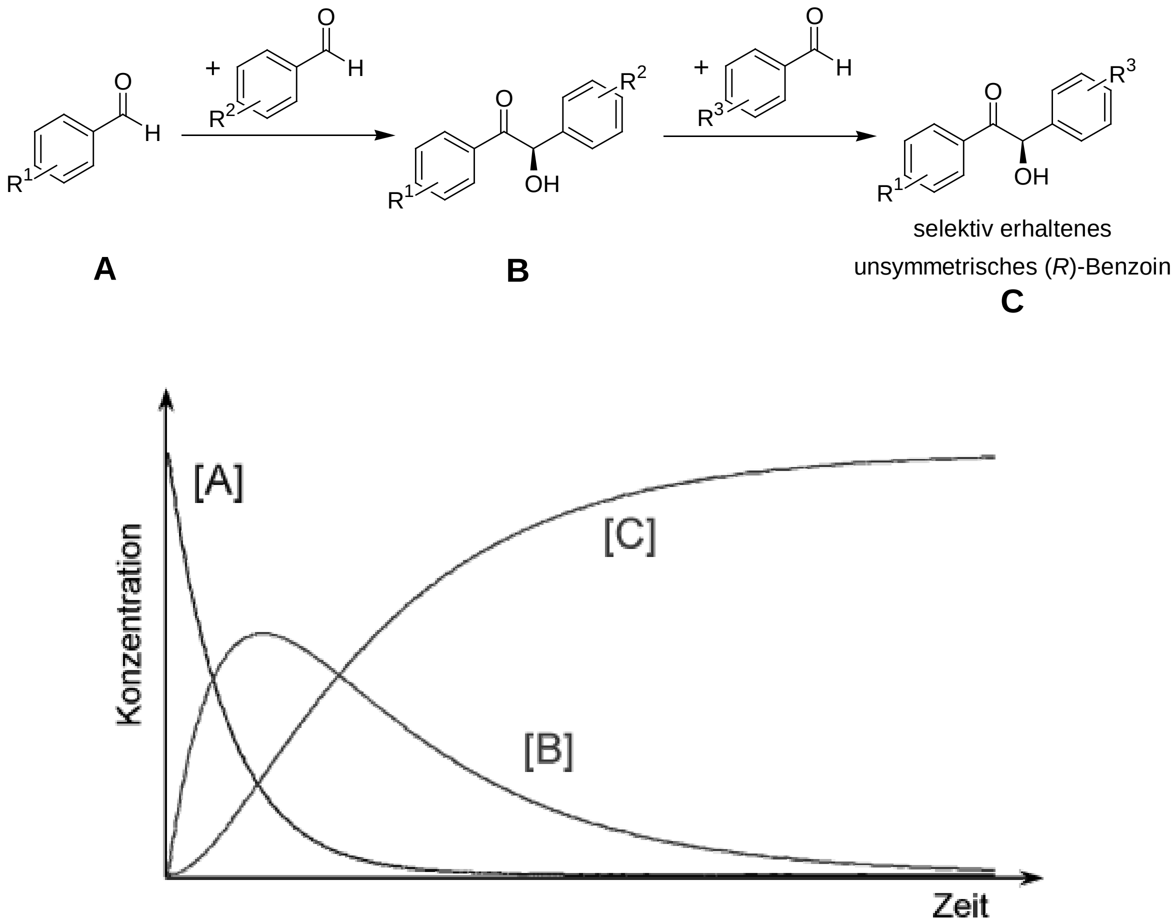


Abb. 4-7: Die selektive Generierung eines unsymmetrischen Benzoins dargestellt als Ergebnis einer Folgereaktion.

Ebenso würde die Bestimmung der Anfangsreaktionsgeschwindigkeiten wertvolle Informationen zu den Kreuzkupplungen liefern. Neben Erkenntnissen zum Mechanismus könnten durch diese Messungen Informationen erhalten werden, mit denen die Selektivität mittels verfahrenstechnischer Maßnahmen (z.B. Dosierung der Substrate) beeinflusst werden könnte. Die Durchführung von Untersuchungen mit derartigem Hintergrund scheitert bislang an Problemen der Analytik. So gibt es bislang keinen geeigneten Assay, der die exakte Bestimmung der Umsätze erlaubt. Mit Hilfe des bekannten Farbtests zum Nachweis der Bildung von α-Hydroxy-carbonyl-Verbindungen[76] ist eine Unterscheidung zwischen den einzelnen Reaktionsprodukten nicht möglich. Die im Rahmen dieser Arbeit verwendeten GC-MS-Messungen erlauben keine eindeutige Bestimmung der Konstitution von

unsymmetrischen Benzoinen (siehe Kapitel 3.2.1, Seite 26-27). Zur Durchführung und Quantifizierung von NMR-Messungen sind vergleichweise hohe Produktmengen und deshalb hohe Umsätze erforderlich. GC-MS- und NMR-Messungen können drüber hinaus erst nach Extraktion der wässerigen Phase durchgeführt werden, was aufgrund der unterschiedlichen Verteilungskoeffizienten der verschiedenen Edukte und Produkte eine erhebliche Fehlerquelle darstellt. Zur Erweiterung des Donor/Akzeptor-Konzeptes und auch in Hinblick auf eine Darstellung der unsymmetrischen Benzoine über den Labormaßstab hinaus ist die Lösung dieser analytischen Probleme unumgänglich.

Im Falle der enzymatisch katalysierten Kreuzkupplungen sind zusätzlich zu den rein energetischen Einflüssen aller Wahrscheinlichkeit nach auch Wechselwirkungen im Active site des Enzyms für die Selektivität von Bedeutung. Unterschiedliche Selektivitäten, die bei der Umsetzung der gleichen Substrat-Kombinationen mit den beiden Enzymen BAL und BFD H281A beobachtet werden, sind ansonsten nicht zu erklären. Diese Wechselwirkungen können sterischer aber auch elektronischer Natur sein. Um hier Klarheit zu schaffen, sind komplizierte Untersuchungen zu den exakten Verhältnissen im Active site erforderlich. Die Ausnutzung der dabei gewonnenen Erkenntnisse stellt ein großes Potential der enzymatischen Kreuz-Benzoin-Kondensation dar. Durch die Abstimmung sterischer und elektronischer Effekte könnte die selektive Generierung der energetisch weniger stabilen Konstitutionsisomere enantiomerenreiner gemischter Benzoine erreicht werden. Diese wären dann erstmals in einem Syntheseschritt selektiv darstellbar.

5. Ausblick

Die erarbeiteten Ergebnisse betrachtend, bieten sich verschiedene Aspekte für weitere Untersuchungen an. Naheliegend ist zunächst eine Erweiterung des Donor/Akzeptor-Konzeptes. Vielversprechend ist in diesem Zusammenhang die dahingehende Untersuchung von Mutanten von BFD und BAL sowie die Einbeziehung anderer ThDP-abhängiger Enzyme. Da die Veränderungen im Active site der Enzyme deren Substratspektren beeinflussen, sollte so ein Zugang zu unsymmetrischen Benzoinen geschaffen werden können, die bislang nicht selektiv oder gar nicht erhalten werden konnten. Die aus energetischen Gründen weniger stabilen Konstitutions-Isomere von unsymmetrischen Benzoinen stellen dabei eine besondere Herausforderung dar (*Abb. 5-1*).

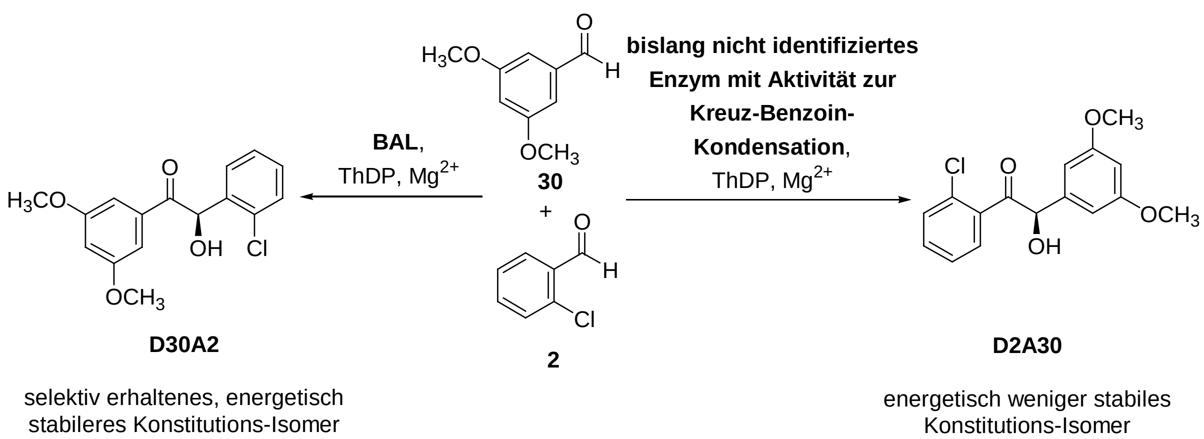


Abb. 5-1: Bislang nicht untersuchte ThDP-abhängige Enzyme sollen einen Zugang zu den energetisch weniger stabilen Isomeren der unsymmetrischen Benzoine liefern.

Da mit den durchgeführten präparativen Synthesen erstmals ein effizienter Zugang zu zahlreichen unsymmetrischen (*R*)-Benzoinen gefunden wurde, sind Untersuchungen zur Folgechemie ebenfalls naheliegend. Aufgrund ihrer unsymmetrischen Struktur übersteigt die Bandbreite der Anwendungsmöglichkeiten dabei noch jene der enantiomerenreinen, symmetrischen Benzoine.[92] Einfache ein- oder zweistufige Derivatisierungen sind hier ebenso von Bedeutung wie aufwendige Mehrstufensynthesen (*Abb. 5-2*).

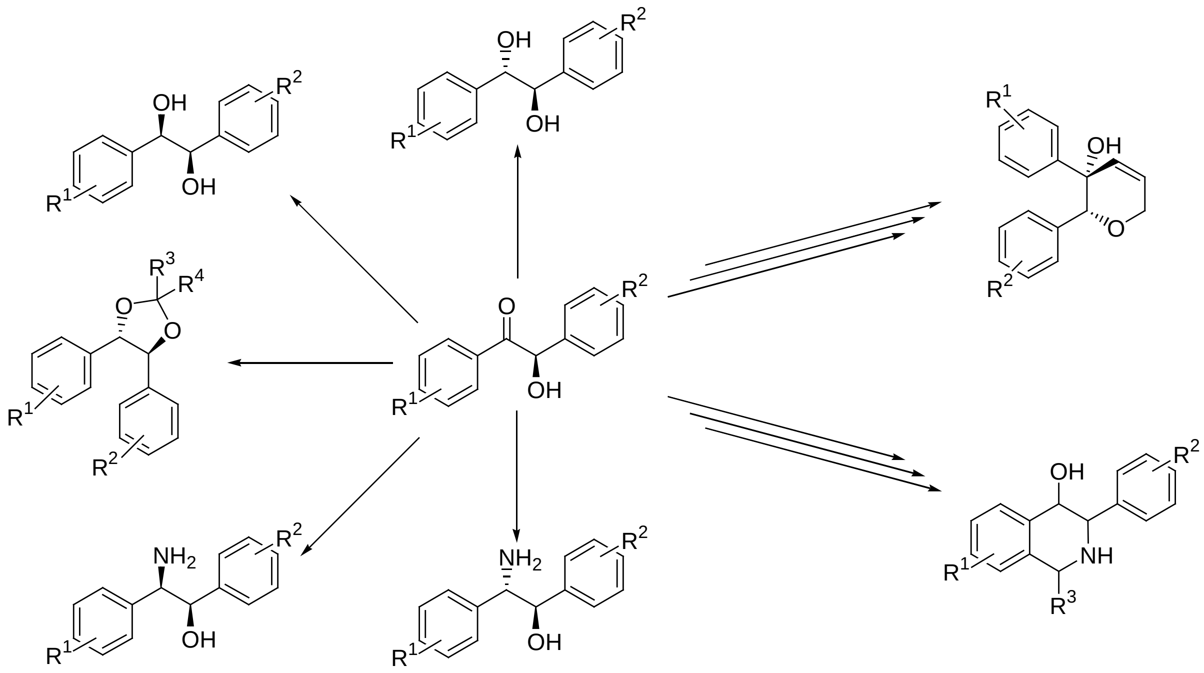


Abb. 5-2: Eine große Vielfalt von Syntheseschritten ermöglicht die Darstellung interessanter Bausteine für die stereoselektive Synthese aus den enantiomerenreinen, gemischten Benzoinen.

Wenn auch nicht so naheliegend so doch von großem wissenschaftlichen Interesse sind Untersuchungen zur Übertragbarkeit des enzymatischen Donor/Akzeptor-Konzeptes der Benzoin-Kondensation auf andere Systeme. An die nicht-enzymatisch katalysierte, asymmetrische Benzoin-Kondensation muss dabei natürlich gedacht werden. Ebenso bieten sich aber auch andere Reaktionen, bei denen beide Reaktionspartner mit der gleichen funktionellen Gruppe an einer zweistufigen Reaktion teilnehmen und die sich als Kreuzkupplungen durchführen lassen, zur Erforschung an (*Abb. 5-3*).[93]

Die in dieser Arbeit beschriebenen Untersuchungen liefern somit neue Erkenntnisse für die enzymatische Synthese und auch neue Anstöße für die klassische organische Synthesechemie.

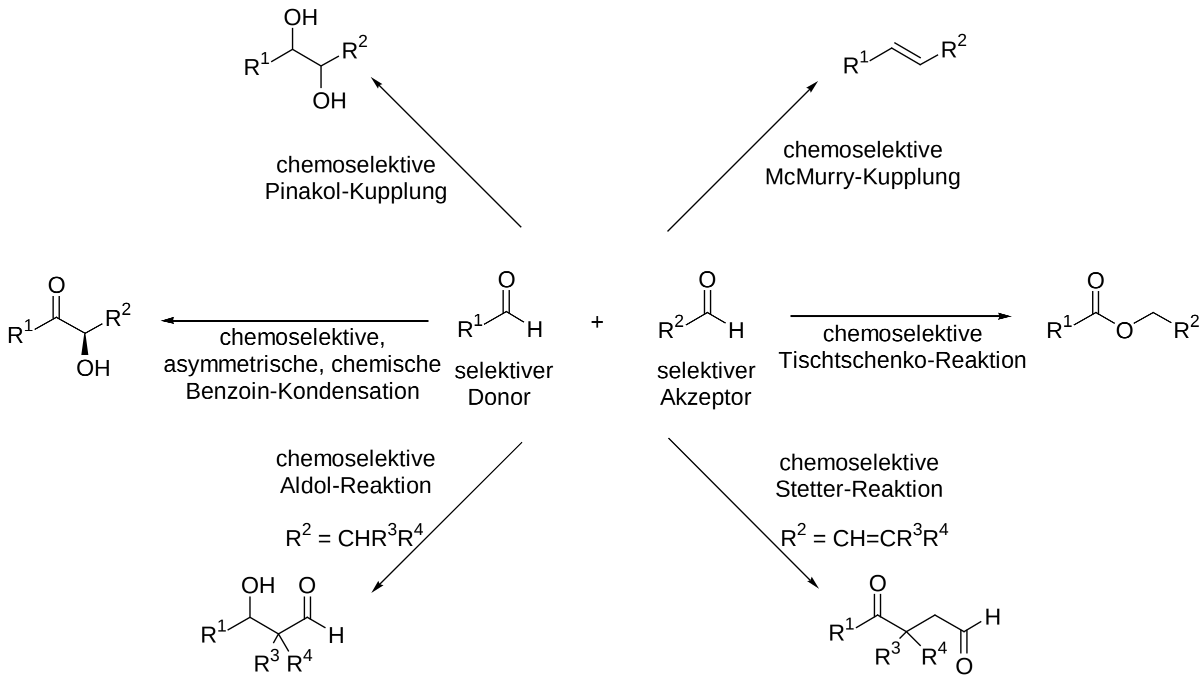


Abb. 5-3: Chemische Kreuzkupplungsreaktionen, für die sich eine Untersuchung in Hinblick auf ein Donor/Akzeptor-Verhalten der Substrate anbietet.

6. Experimenteller Teil

6.1 Allgemeines

Material und Methoden

NMR-Spektroskopie

^{1}H-NMR-Spektren wurden bei 20°C und mit einer Messfrequenz von 300 MHz aufgenommen (AMX 300-Spektrometer, BRUKER). Als interner Standard diente der undeuterierte Anteil des verwendeten Lösungsmittels ($CHCl_3$: δ_H = 7.27 ppm, d_5-DMSO: δ_H = 2.49 ppm). ^{13}C-NMR-Spektren wurden bei 20°C und mit einer Messfrequenz von 75.5 MHz aufgenommen (AMX 300-Spektrometer, BRUKER). Als interner Standard diente das verwendete Lösungsmittel ($CDCl_3$: δ_C = 77.23 ppm, d_6-DMSO: δ_C = 39.50 ppm). Die ^{13}C-NMR-Spektren wurden unter ^{1}H-Breitbandentkopplung gemessen (WALTZ16). Zur Unterstützung der Signalzuordnung wurden zusätzlich DEPT135-Experimente durchgeführt (q: quartäre C-Atome, sek: sekundäre C-Atome). Angegeben werden die chemischen Verschiebungen δ in ppm sowie die Kopplungskonstanten J in Hz. Die Signalmultiplizitäten sind wie folgt aufgeführt: Für ^{1}J-Kopplungen: D (Dublett), Q (Quartett); für ^{2}J-, ^{3}J- und ^{4}J-Kopplungen: s (Singulett), d (Dublett), t (Triplett), q (Quartett), quin (Quintett), m (Multiplett).

CD-Spektroskopie

CD-Spektren wurden mit dem Gerät "J-810 Spectropolarimeter" der Firma JASCO gemessen. Die Messungen erfolgten bei Raumtemperatur. Als Lösungsmittel wurde Acetonitril verwendet. Aufgeführt sind die Extrema (Cotton-Effekte) der molaren CD-Spektren mit deren Wellenlängen λ in nm sowie den Intensitäten in einem Wellenlängenbereich von 200 bis 400 nm.

UV/VIS-Spektroskopie

UV/VIS-Spektren wurden mit dem Gerät "J-810 Spectropolarimeter" der Firma JASCO parallel zu den CD-Spektren gemessen. Die Messungen erfolgten bei Raumtemperatur. Als Lösungsmittel wurde Acetonitril verwendet. Die Schichtdicke der Probe betrug 1.0 cm. Aufgeführt sind die Absorptionsmaxima in einem Wellenlängenbereich von 200 bis 400 nm, die Absorptionen in Prozent und die Konzentration der Lösung. UV-Spektren, die von

Benzoinen in anderen Lösungsmitteln aufgenommen wurden, zeigen ein weiteres Absorptionsmaximum knapp unter 200 nm. Aus diesem Grund ist bei Verbindungen, deren in Acetonitril aufgenommene Spektren das Vorhandensein eines solchen Maximums anzeigen, auch eine Absorption bei < 200 nm aufgeführt.

GC-MS-Analyse

GC-MS-Analysen wurden mit einem Gaschromatographen "HP 6890" (HEWLETT PACKARD) durchgeführt, der mit einem Quadrupol-Massendetektor "HP 5973" (HEWLETT PACKARD) kombiniert war. GC-Parameter: Kapillar Säule "HP-5MS" (5 % Phenylmethylsiloxan, 30 m×250 µm ID); Trägergas: Helium; T_{GC}(Injektor) = 250°C; T_{MS}(Ionenquelle) = 200°C; detektierter Massenbereich: 50-550 amu; Temperaturprogramm (sofern nicht anders angegeben): $T_{0\,min}$ = 60°C, $T_{3\,min}$ = 60°C, $T_{14\,min}$ = 280°C (Heizrate 20°C·min^{-1}), $T_{19\,min}$ = 280°C; MS: EI, 70 eV. Da Benzoine häufig Geräte-bedingt zum Benzil oxidiert werden, sind die Retentionszeiten beider Verbindungen [R_f(Benzoin), R_f(Benzil)] und ihre prozentualen Anteile aufgeführt, sofern die Oxidation nicht vollständig ist. Die Fragmentierungen beziehen sich auf das Signal des synthetisierten Benzoins. Lediglich in Fällen, in denen das Benzoin vollständig zum Benzil oxidiert wurde, oder aber eine Auswertung des Benzoin-Peaks aufgrund mangelnder Intensität nicht möglich ist, wird die Fragmentierung des Benzil-Derivats angegeben. Aufgeführt sind Fragmente, die eine hohe Intensität besitzen und/oder für die entsprechende Verbindung charakteristisch sind. Eine Aussage bzgl. der Konstitution des Produktes mittels GC-MS ist nicht möglich, da es ebenfalls Geräte-bedingt häufig zu Isomerisierungen von unsymmetrischen Benzoinen oder von deren Derivaten kommt.

HPLC-Analyse

HPLC-Analysen an chiraler stationärer Phase wurden mit dem Chromatographiesystem "HP 1100" (HEWLETT PACKARD) durchgeführt, das mit einem UV-Diodenarraydetektor versehen war. Als stationäre Phasen wurden die Chromatographiesäulen Chiralcel OD-H (DAICEL INC., 250×4 mm), Chiralcel OB (DAICEL INC, 250×4 mm) und Chiralpak AD (DAICEL INC 250×4 mm) verwendet, die alle mit einer entsprechenden Vorsäule (DAICEL INC, 50×4 mm) ausgerüstet waren. Die genauen Parameter, unter denen die Messungen durchgeführt wurden, sind bei den entsprechenden Verbindungen aufgeführt. Die aus den HPLC-Spektren der Rohprodukte ermittelten Enantiomerenüberschüsse (*ee*-Werte) werden mit der folgenden gemittelten Genauigkeit angegeben: 0-95 % *ee*: gerundet auf ganze Zahlen,

> 95 % *ee*: gerundet auf nächste 0.5. Bei den angegeben Enantiomerenüberschüssen handelt es sich um die minimalen Werte. Das bedeutet, dass in Fällen, in denen nicht ausgeschlossen werden kann, dass es sich bei einem Nebenprodukt um das andere Enantiomer handelt, dieses als solches betrachtet wird. Die HPLC-Daten enthalten dann nur Angaben zum (*R*)- bzw. zum (*S*)-Produkt, obwohl der *ee*-Wert nicht > 99 % beträgt.

Polarimetrie

Die Bestimmung der Drehwinkel wurde mit dem Polarimeter "PE 241" (PERKIN ELMER) oder dem Polarimeter "P-1020" (JASCO) durchgeführt. Angegeben sind die spezifische Drehung $[\alpha]_D^T$ sowie die molare Drehung $[\phi]_D^T$. Die Wellenlänge "D" bezieht sich auf die Natrium D-Linie (λ = 589 nm). In einzelnen Fällen weicht der Enantiomerenüberschuss (*ee*-Wert), bei dem die spezifische Drehung bestimmt wurde, von dem nach der Synthese gemessenen Wert ab, da ersterer immer mit gereinigter Substanz gemessen wurde. Die Reinigung des Rohproduktes kann dabei sowohl zu einer Erhöhung des *ee*-Wertes (Anreicherung des Enantiomers durch Kristallisation) als auch zu einer Erniedrigung desselben (teilweise Racemisierung durch saure Bedingungen bei der Säulenchromatographie) führen.

Schmelzpunktbestimmung

Schmelzpunkte wurden mit dem Gerät "B-540" (BÜCHI) gemessen.

Elementaranalyse

Elementaranalysen wurden am KEKULÉ Institut für Organische Chemie und Biochemie der Universität Bonn oder in der Zentralabteilung für chemische Analysen (ZCH) des Forschungszentrums Jülich durchgeführt.

Röntgen-Kristallstrukturanalyse

Röntgen-Kristallstrukturanalysen wurden am KEKULÉ Institut für Organische Chemie und Biochemie der Universität Bonn mit dem Diffraktometer "Nonius KappaCCD" durchgeführt.

Säulen- und Dünnschichtchromatographie

Analytische Dünnschichtchromatograhie wurde mit Kieselgel-beschichteten Aluminiumfolien (MERCK, $60F_{254}$) durchgeführt. Die Visualisierung der Analyten erfolgte im allgemeinen durch Fluoreszenslöschung (λ = 254 nm). In Ausnahmefällen war Bedampfen der Folie mit Iod oder Eintauchen der Folie in eine Lösung von 4-Methoxy-benzaldehyd (1.0 mL),

Essigsäure (100 mL) und konzentrierter Schwefelsäure (2.0 mL) und anschließendes Erhitzen notwendig. Präparative Trennungen wurden durch Flash-Säulenchromatographie an Kieselgel 60 (MERCK, 40-63 µm) durchgeführt. Soweit nicht anders angegeben entsprechen die bei den analytischen Daten hinter den R_f-Werten aufgeführten Lösungsmittel den Laufmitteln für die Trennungen. Die aufgeführten Mengenverhältnisse sind Volumen-bezogen (v/v). Reinigung und Trennung von trimethylsilyl-geschützten Cyanhydrinen erfolgte an säuregewaschenem Kieselgel.[94]

Synthesen unter Schutzgas

Luft- und feuchtigkeitsempfindliche Reaktionen wurden unter einer Stickstoffatmosphäre in ausgeheizten Glasapparaturen durchgeführt. Reagenzien wurden durch Septen oder im Schutzgas-Gegenstrom zugegeben. Wegen der meist kleinen Ansatzgrößen wurden bei Tieftemperaturreaktionen die Temperaturen mit einem Außenthermometer (Kältebad) gemessen.

Lösungsmittel

Lösungsmittel wurden von den Firmen ALDRICH, FLUKA, RIEDEL-DEHAËN und MERCK bezogen und waren von "HPLC"- oder "p.A."-Qualität. Für feuchtigkeitsempfindliche Reaktionen wurden wasserfreie Lösungsmittel bezogen.

Chemikalien

Chemikalien wurden von den Firmen ALDRICH, FLUKA und MERCK bezogen und wurden ohne weitere Reinigung in die Reaktionen eingesetzt.

Verzeichnis der Allgemeinen Arbeitsvorschriften (AAV)

6.2 Enzymatische Synthesen von Benzoinen

6.2.1 Gewinnung und Aktivitätsbestimmung der ThDP-abhängigen Enzyme

Bei den im Rahmen dieser Arbeit verwendeten Enzymen handelt es sich um rekombinante Proteine, die als Hexahistidin-Fusionsprotein in *E. coli* produziert wurden.

Benzoylformiat-decarboxylase, Benzoylformiat-decarboxylase L476Q und Benzoylformiat-decarboxylase M365L-L461S

Die Enzyme BFD, BFD L476Q und BFD M365L-L461S wurden in Form von Lyophylisat durch das Institut für Enzymtechnologie der Universität Düsseldorf zur Verfügung gestellt. Die folgenden spezifischen Ligase-Aktivitäten dieser Lyophylisate für die Umsetzung von Benzaldehyd mit Acetaldehyd zu (*S*)-2-Hydroxy-2-phenyl-propanon in einem Gemisch aus Kaliumphosphatpuffer und DMSO (20 % v/v) sind in der Literatur beschrieben:[76,77]

BFD: 6.4 U mg^{-1} (Decarboxylase-Aktivität: 320 U mg^{-1})

BFD L476Q: 32.4 U mg^{-1}

BFD M365L-L461S: 0.6 U mg^{-1}

Benzaldehyd-lyase

BAL wurde aus den Zellen des Stammes *E.coli* SG13009 / BAL_{HIS} isoliert. Die Kultivierung des Organismus erfolgte wie in der Literatur[89a] beschrieben in einer hochzelldichten Fermentation von 30 L Volumen, bei der 2.2 kg Zellen geerntet wurden. Die folgenden Pufferlösungen sind zur Isolierung des Enzyms erforderlich:

Aufschlusspuffer (2 L)

KPi:	c = 50 mM, pH = 7.0
$MgSO_4$:	c = 2.0 mM
ThDP:	c = 0.1 mM

Waschpuffer (1 L)

KPi:	c = 50 mM, pH = 7.0
$MgSO_4$:	c = 2.0 mM
ThDP:	c = 0.1 mM
Imidazol:	c = 50 mM

Elutionspuffer (1 L)

KPi:	c = 50 mM, pH = 7.0
$MgSO_4$:	c = 2.0 mM
ThDP:	c = 0.1 mM
Imidazol:	c = 250 mM

Entsalzungspuffer (1 L)

KPi:	c = 50 mM, pH = 6.5
$MgSO_4$:	c = 2.0 mM
ThDP:	c = 0.1 mM

Alle Lösungen werden vor der Verwendung mit Helium entgast. Durch die Zugabe von Imidazol zum Wasch- und Elutionspuffer verändert sich der pH-Wert der Lösungen. Es werden optimale Enzymaktivitäten erreicht, wenn diese Lösungen *nicht* neutralisiert werden. Allerdings darf das Enzym diesem basischen Milieu nur kurzzeitig ausgesetzt werden, da es ansonsten denaturieren kann.

Zellaufschluss

Für den Zellaufschluss werden ca. 20 g *E. coli*-Zellen mit einer Spatelspitze Lysozym durch vorsichtiges Rühren 40 Minuten in 80 mL Aufschlusspuffer suspendiert. Mittels gepulstem Ultraschall und unter Eiskühlung erfolgt der Zell-Aufschluss. Dabei wird die Suspension dreimal je 5 min beschallt. Zwischen den Beschallungsintervallen wird die Suspension je 5 min gekühlt. Anschließend werden die Zellfragmente durch Zentrifugieren abgetrennt (30 min, 4°C, 10000 UpM).

Immobilisierte Metallionen-Affinitätschromatographie (IMAC)

Der IMAC liegt das Prinzip zugrunde, dass bestimmte Aminosäuren und hier vor allem Histidin bei einem neutralen pH-Wert Chelat-Komplexe mit bivalenten Metallionen wie Cu^{2+}, Zn^{2+}, Ni^{2+}, Co^{2+} bilden. Dies ermöglicht neben der Aufreinigung von natürlichen Proteinen mit hohem Histidingehalt auch die effiziente Reinigung von Fusionsproteinen, denen ein sogenannter His-Tag, also eine Kette von Histidin-Aminosäuren angefügt wurde. Für die präparative Reinigung von Enzymen wird eine Agarosematrix mit Nitrilo-tri-Essigsäure (NTA)-Liganden und zweiwertigem Nickel beladen. Durch vier chelatisierende Gruppen des NTA-Liganden erfolgt die Bindung des Ni^{2+}-Ions. Die Histidin-Moleküle wechselwirken mit den zwei verbleibenden Koordinationsstellen des Ni^{2+}-Ions. Zur Reinigung des His-getagten Enzyms wird der nach dem Zentrifugieren erhaltene Rohextrakt unter Eiskühlung auf eine Säule, welche die vorhergehend beschriebenen Komponenten enthält, aufgetragen (2.0 mL min^{-1}). Anschließend werden zunächst die nicht bindenden Proteine und dann die unspezifisch gebundenen Proteine mit dem Waschpuffer (4.0 mL min^{-1}) von der Säule entfernt. Die selektive Elution des Fusionsproteins erfolgt mit dem Elutionspuffer (4.0 mL min^{-1}), da es aufgrund der hohen Imidazol-Konzentration dieses Puffer zu einer Verdrängung des Histidins durch das Imidazol kommt. Die Detektion der verschiedenen Proteine während der Chromatographie gelingt mit Hilfe eines UV-Detektors (λ = 254 nm).

Gelpermeationschromatographie

Die Gelpermeationschromatographie dient der Trennung des makromolekularen Enzyms vom niedermolekularem Imidazol. Verwendet wird im vorliegenden Fall die Matrix Sephadex G-25, die für den Molekulargewichtsbereich von 0.1 bis 5 Kilo-Dalton lineares Trennvermögen besitzt. Dazu wird die proteinhaltige Lösung auf eine Säule aufgetragen, die das entsprechende Matrix-Material (950 mL Bettvolumen) enthält. Elution bei einer Flussrate von 20 mL min^{-1} liefert das Imidazol-freie Enzym. Die Detektion desselben erfolgt wieder mittels eines UV-Detektors (λ = 254 nm).

Lyophylisation

Das nach der Gelpermeationschromatographie erhaltene, proteinhaltige Eluat wird lyophylisiert. Bei einer durchschnittlichen Enzymaufreinigung werden aus 20 g *E. coli*-Zellen etwa 3.5 g Lyophylisat erhalten.[95] Dieses wird bis zur weiteren Verwendung bei –18°C

gelagert. Die Lagerung kann über mehrere Monate ohne Aktivitätsverlust des Enzyms erfolgen.

Enzymaktivität und Proteingehalt

Zur Bestimmung der Ligase-Aktivität von BAL wurde von *T. Stillger* ein HPLC-Assay für die enzymatische Benzoin-Kondensation von zwei Molekülen Benzaldehyd zu (*R*)-Benzoin entwickelt.[96] Für das im Rahmen dieser Arbeit verwendete Lyophylisat wurde mittels dieses Assays eine Aktivität von 1.75 U mg^{-1} Lyophylisat ermittelt. Bei einem Proteingehalt des bei den verschiedenen Aufreinigungen erhaltenen Lyophylisats von durchschnittlich 28.7 % entspricht dies einer spezifischen Aktivität von 6.10 U mg^{-1} Protein.

Benzoylformiat-decarboxylase H281A

BFD H281A wurde aus den Zellen des Stammes *E.coli* SG13009 / pkk233-2 / BFD H281A$_{HIS}$ isoliert. Die Kultivierung des Organismus erfolgte wie in der Literatur[71] beschrieben in einer Fermentation von 40 L Volumen. Die folgenden Pufferlösungen sind zur Isolierung des Enzyms erforderlich:

Aufschlusspuffer (2 L)

KPi:	c = 50 mM, pH = 7.0
$MgSO_4$:	c = 2.5 mM
ThDP:	c = 0.5 mM

Waschpuffer (1 L)

KPi:	c = 50 mM, pH = 7.0
$MgSO_4$:	c = 2.5 mM
ThDP:	c = 0.5 mM
Imidazol:	c = 50 mM

Elutionspuffer (1 L)

KPi:	c = 50 mM, pH = 7.0
$MgSO_4$:	c = 2.5 mM
ThDP:	c = 0.5 mM
Imidazol:	c = 250 mM

Entsalzungspuffer (1 L)

KPi:	c = 50 mM, pH = 6.5
$MgSO_4$:	c = 2.5 mM
ThDP:	c = 0.5 mM

Die Arbeitsschritte entsprechen denen der vorhergehend beschriebenen Isolierung der Benzaldehyd-lyase.

Enzymaktivität und Proteingehalt

Die Aktivität von BFD H281A wurde von *A. Nitsche* als Decarboxylase-Aktivität bei der Decarboxylierung von Benzoylformiat zu Benzaldehyd mit Hilfe eines UV-Assays bestimmt. Für das Lyophylisat, von dem bei einer durchschnittlichen Aufreinigung etwa 2.5 g erhalten

werden, wurde eine Aktivität von 25.6 U mg^{-1} Lyophylisat gemessen. Bei einem Proteingehalt des Lyophylisats von 22.8 % entspricht dies einer spezifischen Aktivität von 112.3 U mg^{-1} Protein. Die Ligase-Aktivität des Enzyms wurde bislang nicht bestimmt. Die im Rahmen dieser Arbeit erzielten Ergebnisse lassen aber darauf schließen, dass diese ebenso wie beim Wildtyp-Enzym (BFD) um ein vielfaches niedriger ist.

6.2.2 Enzymatische Synthese von unsymmetrischen (*R*)-Benzoinen im analytischen Maßstab

Enzymatische Synthesen im analytischen Maßstab wurden bei der Durchführung der verschiedenen Screenings genutzt (siehe Kapitel 3.2). Die Reaktionen wurden in Eppendorf-Gefäßen von 2.0 mL Fassungsvermögen wie nachfolgend beschrieben durchgeführt und mittels GC-MS analysiert:

Durch BFD oder BFD-Mutanten katalysierte Reaktionen

Zu einer Lösung aus KPi-Puffer (1.0 mL, c = 50 mM, pH = 7.0, ThDP: c = 0.5 mM, Mg^{2+}: c = 2.5 mM) und DMSO (0.30 mL) werden die entsprechenden Benzaldehyd-Derivate (c = 2×20 mM bezogen auf 1.5 mL Gesamtvolumen) gegeben. Der so entstehenden Suspension wird BFD oder eine BFD-Mutante (6.0 mg Lyophylisat) gelöst in KPi-Puffer (0.20 mL, c = 50 mM, pH = 7.0, ThDP: c = 0.5 mM, Mg^{2+}: c = 2.5 mM) zugefügt und das Gesamte bei 30°C geschüttelt. Nach Ablauf festgelegter Zeitintervalle (siehe entsprechende Screening-Tabellen) werden die Eppendorf-Gefäße vorsichtig vertikal gedreht, um die Reaktionslösung zu homogenisieren. Anschließend werden 80 µL Reaktionsvolumen entnommen und diese mit $CHCl_3$ (0.30 mL) extrahiert. Ohne Trocknen wird diese $CHCl_3$-Lösung in das GC-MS-Gerät injiziert. Umsatz und Selektivität werden aus den dabei erhaltenen Chromatogrammen bzw. Spektren bestimmt.

Durch BAL katalysierte Reaktionen

Zu einer Lösung aus KPi-Puffer (1.0 mL, c = 50 mM, pH = 7.0, ThDP: c = 0.1 mM, Mg^{2+}: c = 2.0 mM) und DMSO (0.30 mL) werden die entsprechenden Benzaldehyd-Derivate (c = 2×20 mM bezogen auf 1.5 mL Gesamtvolumen) gegeben. Der so entstehenden Suspension wird BAL-Lyophylisat (1.0 mg; 1.2 U mL^{-1}) gelöst in KPi-Puffer (0.20 mL, c = 50 mM, pH = 7.0, ThDP: c = 0.1 mM, Mg^{2+}: c = 2.0 mM) zugefügt und das Gesamte bei 30°C geschüttelt. Nach Ablauf festgelegter Zeitintervalle (siehe entsprechende Screening-

Tabellen) werden die Eppendorf-Gefäße vorsichtig vertikal gedreht, um die Reaktionslösung zu homogenisieren. Anschließend werden 80 µL Reaktionsvolumen entnommen und diese mit $CHCl_3$ (0.30 mL) extrahiert. Ohne Trocknen wird diese $CHCl_3$-Lösung in das GC-MS-Gerät injiziert. Umsatz und Selektivität werden aus den dabei erhaltenen Chromatogrammen bzw. Spektren bestimmt.

6.2.3 Enzymatische Synthese von unsymmetrischen (*R*)-Benzoinen im präparativen Maßstab

AAV I: BFD H281A-katalysierte Synthese von gemischten (*R*)-Benzoinen im präparativen Maßstab: Bei 30°C werden zu einer Lösung aus KPi-Puffer (c = 50 mM, pH = 7.0, ThDP: c = 0.5 mM, Mg^{2+}: c = 2.5 mM) und DMSO (20 % v/v) die entsprechenden Benzaldehyd-Derivate (c = 2×20 mM bezogen auf das Gesamtvolumen) gegeben. Der so entstehenden Suspension wird BFD H281A-Lyophylisat (5.0 mg mL^{-1}; 128 U mL^{-1}) zugefügt und das Gesamte bei 30°C gerührt bis der Umsatz konstant bleibt (GC-MS-Analyse, 24-48 h).[97] Anschließend wird die Suspension dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die gesammelten organischen Phasen werden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, mit Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird in 10.0 mL Diethylether aufgenommen und diese Lösung mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen um Rückstände von DMSO zu entfernen. Die Diethylether-Phase wird mit Na_2SO_4 getrocknet und das Rohprodukt durch Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck erhalten. Reinigung des Rohproduktes erfolgt durch Säulen-chromatographie oder/und durch Umkristallisieren.

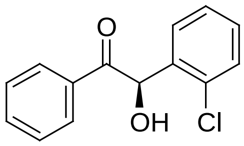
AAV II: BAL-katalysierte Synthese von gemischten (*R*)-Benzoinen im präparativen Maßstab: Bei 30°C werden zu einer Lösung aus KPi-Puffer (c = 50 mM, pH = 7.0, ThDP: c = 0.1 mM, Mg^{2+}: c = 2.0 mM) und DMSO (20 % v/v) die entsprechenden Benzaldehyd-Derivate (c = 2×20 mM bezogen auf das Gesamtvolumen) gegeben. Der so entstehenden Suspension wird BAL-Lyophylisat (0.2 mg mL^{-1}; 0.35 U mL^{-1}) zugefügt und das Gesamte bei 30°C gerührt bis der Umsatz konstant bleibt (GC-MS-Analyse, maximal 24 h).[97] Anschließend wird die Suspension dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die gesammelten organischen Phasen werden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, mit Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird in 10.0 mL Diethylether aufgenommen und diese Lösung mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen um Rückstände von DMSO zu entfernen. Die Diethylether-Phase wird mit Na_2SO_4 getrocknet

und das Rohprodukt durch Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck erhalten. Reinigung des Rohproduktes erfolgt durch Säulenchromatographie oder/und durch Umkristallisieren.

*(*R*)-2-(2-Chlor-phenyl)-2-hydroxy-1-phenyl-ethanon* [**D1A2**]. Der **AAV I** folgend werden Benzaldehyd (**1**, 1.00 mmol, 106 mg, 102 µL) und 2-Chlor-benzaldehyd (**2**, 1.00 mmol, 141 mg, 113 µL) in 50 mL Reaktionsvolumen mit BFD H281A (250 mg, 6.4 kU) zum entsprechenden, gemischten (*R*)-Benzoin umgesetzt. Die Reinigung erfolgt säulenchromatographisch und durch Kristallisation (CH_2Cl_2/Et_2O 1:1). Es werden farblose Nadeln erhalten. Ausbeute 80 mg (33 %); *ee* > 99 %; Smp. 66°C; $[\alpha]_D^{21}$= -343.6 (0.1, $CHCl_3$); $[\phi]_D^{21}$= -847.6 ($CHCl_3$).

R_f-Wert:	0.30 (Isohexan/Ethylacetat 5:1).
^{1}H-NMR ($CDCl_3$):	δ = 7.93 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.54 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.39-7.44 (m, 3H), 7.16-7.26 (m, 2H), 7.12 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.39 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 4.59 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H).
^{13}C-NMR ($CDCl_3$):	δ = 198.9q, 136.9q, 134.4, 133.9q, 133.3q, 130.6, 130.3, 129.4, 129.1, 129.0, 127.9, 73.0.
CD (CH_3CN):	λ [nm] (Δε) = 213 (2.6), 218 (-0.3), 228 (5.2), 250 (-15.9), 277 (1.6), 305 (-2.4).
UV/VIS (CH_3CN):	λ_{max} [nm] (Abs. [%]) = < 200 (> 0.31), 248 (0.14); c = $0.9 \cdot 10^{-5}$ mol L^{-1}.
GC-MS:	R_t(Benzoin) = 12.64 min (74 %), R_t(Benzil) = 12.68 min (26 %), EI-MS (70 eV): m/z (%): 244 (<1) [M^+-2], 143 (4), 141 (17), 139 (12), 115 (2), 113 (4), 111 (4), 105 (100), 77 (43), 51 (13).
HPLC:	(Chiralcel OB, Isohexan/2-Propanol 95:5, 0.75 mL min^{-1}, 20°C), (*R*) 28.6 min. (Chiralcel OD-H, Isohexan/2-Propanol 90:10, 0.5 mL min^{-1}, 40°C), (*R*) 34.24 min.
HRMS:	ber. (%) für $C_{14}H_{11}ClO_2$: 246.0448, gef.: 246.0443.

Elementar-Analyse: ber. (%) für $C_{14}H_{11}ClO_2$: C 68.16, H 4.49; gef.: C 68.02, H 4.48.



$C_{14}H_{11}ClO_2$, FW: 246.69 g mol^{-1}

*(*R*)-2-Hydroxy-2-(2-iod-phenyl)-1-phenyl-ethanon* [**D1A6**]. Bei 30°C werden zu einer Lösung aus KPi-Puffer (12 mL, 50 mM, pH = 7.0, ThDP: c = 0.1 mM, Mg^{2+}: c = 2.0 mM) und DMSO (3.0 mL) Benzaldehyd (**1**, 0.30 mmol, 32 mg, 30 µL, c = 20 mM) und 2-Iod-benzaldehyd (**6**, 0.30 mmol, 70 mg, c = 20 mM) gegeben. Dieser Suspension wird BAL-Lyophpylisat (10.5 mg, 18.5U) zugefügt und das Gesamte bei 30°C gerührt. Nach 6 h und nach 3 d wird erneut BAL (je 10 mg, je 17.5 U) zugegeben. Nach 6 d wird die Suspension dreimal mit je 5 mL Ethylacetat extrahiert. Die gesammelten organischen Phasen werden mit Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird in 10 mL Diethylether aufgenommen, diese Lösung mit Wasser gewaschen, mit Na_2SO_4 getrocknet und das Rohprodukt nach Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck erhalten. Die Reinigung erfolgt säulenchromatographisch (Isohexan/Ethylacetat 10:1). Es wird ein hellgelber Feststoff erhalten. Ausbeute 42.4 mg (42 %); *ee* 95 %; Smp. 82°C; $[\alpha]_D^{23}$ = -317.0 (1.0, $CHCl_3$); $[\phi]_D^{23}$ = -1071.9 ($CHCl_3$).

R_f-Wert: 0.24 (Isohexan/Ethylacetat 10:1).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 7.92 (td, *J* = 6.6 Hz, *J* = 1.2 Hz, 3H), 7.55 (tt, *J* = 7.4 Hz, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.42 (t, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.24 (td, *J* = 7.4 Hz, *J* = 1.2 Hz, 1H), 6.95-7.02 (m, 2H), 6.25 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 4.53 (d, *J* = 5.6, 1H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 199.1q, 141.9q, 140.6, 134.4, 133.2q, 130.6, 129.5, 129.3, 129.0, 128.7, 101.0q, 80.4.

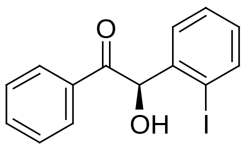
CD (CH_3CN): λ [nm] (Δε) = 210 (-27.0), 227 (3.4), 252 (-20.8), 280 (0.6), 299 (-2.4).

UV/VIS (CH_3CN): λ_{max} [nm] (Abs. [%]) = < 200 (> 0.54), 226 (0.17), 247 (0.17); c = $1.3 \cdot 10^{-5}$ mol L^{-1}.

GC-MS: R_t(Benzoin) = 13.67 min (29 %), R_t(Benzil) = 13.72 min (71 %), EI-MS (70 eV): m/z (%) 338 (<1) [M^+], 233 (37), 231 (13), 211 (17), 105 (100), 77 (36).

HPLC: (Chiralcel OD-H, Isohexan/2-Propanol 90:10, 0.5 mL min^{-1}, 40°C) (*S*) 25.39 min, (*R*) 54.58 min.

Elementaranalyse: ber. (%) für $C_{14}H_{11}IO_2$: C 49.73, H 3.28; gef.: C 49.85, H 3.50.



$C_{14}H_{11}IO_2$; FW: 338.14 g mol^{-1}

*(*R*)-2-(2-Chlor-phenyl)-1-(3-cyan-phenyl)-2-hydroxy-ethanon* [**D18A2**]. Der **AAV I** folgend werden 3-Cyan-benzaldehyd (**18**, 0.90 mmol, 118 mg) und 2-Chlor-benzaldehyd (**2**, 0.90 mmol, 127 mg, 102 µL) in 45 mL Reaktionsvolumen mit BFD H281A (225 mg, 5.8 kU) zum entsprechenden, gemischten (*R*)-Benzoin umgesetzt. Die Reinigung erfolgt chromatographisch. Es wird ein gelber, teils pastöser Feststoff erhalten. Ausbeute 230 mg (94 %); *ee* 58 %; Smp. 97°C für das Racemat; $[\alpha]_D^{21}$ = -110.9 (1.0, $CHCl_3$, *ee* 44 %); $[\phi]_D^{21}$ = -301.3 ($CHCl_3$, *ee* 44 %).

R_f-Wert: 0.08 (Isohexan/Ethylacetat 10:1).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 8.24 (s, 1H), 8.12 (d, *J* = 8.0 Hz. 1H), 7.82 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.57 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.22-7.31 (m, 2H), 7.15 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.37 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 4.43 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 197.3q, 137.0, 135.8q, 134.4q, 133.7q, 132.8, 132.6, 130.8, 130.7, 130.0, 129.4, 128.1, 117.7q, 113.7q, 73.5.

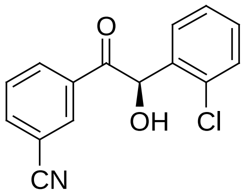
CD (CH_3CN): λ [nm] (Δε)= 216 (1.3), 250 (-2.9), 280 (0.0), 315 (-0.8); *ee* 31 %.

UV/VIS (CH_3CN): λ_{max} [nm] (Abs. [%]) = < 200 (> 0.91), 212 (0.94), 245 (0.25), 283 (0.10); c = $1.7 \cdot 10^{-5}$ mol L^{-1}.

GC-MS: R_t(Benzil) = 13.93 min (37 %), R_t(Benzoin) = 13.96 min (63 %), EI-MS (70 eV): m/z (%) 271 (<1) [M^+], 143 (13), 141 (70), 139 (100), 130 (25), 115 (1), 113 (10), 111 (20), 102 (20), 77 (15), 75 (18).

HPLC: (Chiralcel OD-H, Isohexan/2-Propanol 80:20, 0.5 mL min^{-1}, 40°C) (*S*) 26.44 min, (*R*) 46.93 min.

Elementaranalyse: ber. (%) für $C_{15}H_{10}ClNO_2$: C 66.31, H 3.71; gef.: C 66.08, H 3.56.



$C_{15}H_{10}ClNO_2$; FW: 271.70 g mol^{-1}

*(*R*)-1-(4-Brom-phenyl)-2-(2-chlor-phenyl)-2-hydroxy-ethanon* [**D22A2**]. Der **AAV II** folgend werden 4-Brom-benzaldehyd (**22**, 5.00 mmol, 925 mg) und 2-Chlor-benzaldehyd (**2**, 5.00 mmol, 703 mg, 563 µL) in 250 mL Reaktionsvolumen mit BFD H281A (1.25 g, 32.0 kU) zum entsprechenden, gemischten (*R*)-Benzoin umgesetzt. Die Reinigung erfolgt chromatographisch. Es wird ein gelber Feststoff erhalten. Ausbeute 1.21 g (74 %); *ee* 88 %; Smp. 94°C; $[\alpha]_D^{21}$ = -216.4 (1.0, $CHCl_3$, *ee* > 99 %); $[\phi]_D^{21}$ = -704.6 ($CHCl_3$, *ee* > 99 %).

R_f-Wert: 0.13 (Isohexan/Ethylacetat 20:1).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 7.77 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.54 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.43 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.16-7.26 (m, 2H), 7.10 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.32 (s, 1H), 3.60 (s, br., 1H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 198.0q, 136.5q, 133.7q, 132.3, 132.1q, 130.6, 130.43, 130.39, 129.7q, 129.4, 128.0, 73.0.

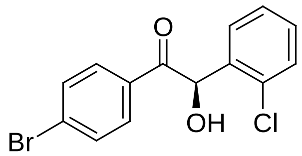
CD (CH_3CN): λ [nm] (Δε) = 202 (8.9), 219 (-3.7), 231 (8.0), 260 (-18.8), 289 (0.3), 313 (-1.5); *ee* > 99 %.

UV/VIS (CH_3CN): λ_{max} [nm] (Abs. [%]) = < 200 (> 0.56), 261 (0.26); c = $1.1 \cdot 10^{-5}$ mol L^{-1}.

GC-MS: R_t(Benzil) = 13.99 min (> 99 %),
EI-MS (70 eV): m/z (%) 326 (1) [M^+ (Benzil)], 324 (2) [M^+ (Benzil)], 322 (1) [M^+ (Benzil)], 185 (80), 183 (80), 157 (22), 155 (22), 143 (1), 141 (36), 139 (100), 113 (6), 111 (20), 75 (25).

HPLC: (Chiralcel OD-H, Isohexan/2-Propanol 95:5, 0.5 mL min^{-1}, 40°C) (*R*) 61.41 min (*ee* > 99%).

Elementaranalyse: ber. (%) für $C_{14}H_{10}BrClO_2$: C 51.65, H 3.10; gef.: C 51.66, H 3.10.



$C_{14}H_{10}BrClO_2$, FW: 325.59 g mol^{-1}

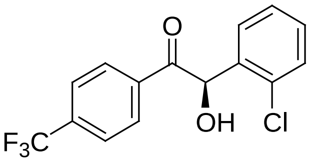
*(*R*)-2-(2-Chlor-phenyl)-2-hydroxy-1-(4-(trifluormethyl)-phenyl)-ethanon* [**D24A2**]. Der **AAV I** folgend werden 4-Trifluormethyl-benzaldehyd (**24**, 2.00 mmol, 348 mg, 273 µL) und 2-Chlor-benzaldehyd (**2**, 2.00 mmol, 281 mg, 225 µL) in 100 mL Reaktionsvolumen mit BFD H281A (500 mg, 12.8 kU) zum entsprechenden, gemischten (*R*)-Benzoin umgesetzt. Die Reinigung erfolgt chromatographisch. Es wird ein gelber Feststoff erhalten. Ausbeute 198 mg (31 %); *ee* 98 %; Smp. 49°C (Rohprodukt), 41°C (nach Säulenchromatographie); $[\alpha]_D^{21}$ = -215.0 (1.0, $CHCl_3$, *ee* 93 %); $[\phi]_D^{21}$ = -676.6 ($CHCl_3$, *ee* 93 %).

R_f-Wert: 0.19 (Isohexan/Ethylacetat 10:1).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 8.03 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.68 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.44 (dd, *J* = 7.7 Hz, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.19-7.29 (m, 2H), 7.13 (dd, *J* = 7.3 Hz, *J* = 2.1 Hz, 1H), 6.39 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 4.47 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 198.2q, 136.2q, 135.3 (q, *J* = 32.9 Hz)q, 133.8q, 130.7q, 130.6, 129.5, 129.3, 128.0, 126.0 (q, *J* = 3.8 Hz), 123.5 (Q, *J* = 273.0 Hz)q, 73.5.

CD(CH_3CN):	λ [nm] (Δε)= 211 (-2.1), 217 (-3.9), 228 (3.2), 248 (-11.8), 280 (1.7), 315 (-1.8); *ee* 93 %.
UV/VIS (CH_3CN):	λ_{max} [nm] (Abs. [%]) = < 200 (> 0.83), 240 (0.26), 272 (0.14); c = $1.6 \cdot 10^{-5}$ mol L^{-1}.
GC-MS:	R_t(Benzil) = 11.89 min (6 %), R_t(Benzoin) = 11.96 min (94 %), EI-MS (70 eV): m/z (%) 312 (<1) [M^+-2], 295 (1), 173 (48), 154 (1), 145 (41), 143 (27), 141 (100), 139 (73), 115 (3), 113 (14), 111 (15), 77 (36).
HPLC:	(Chiralcel OD-H, Isohexan/2-Propanol 90:10, 0.5 mL min^{-1}, 40°C) (*S*) 22.74 min, (*R*) 39.30 min.
Elementaranalyse:	ber. (%) für $C_{15}H_{10}ClF_3O_2$: C 57.25, H 3.20; gef.: C 57.10, H 3.29.



$C_{15}H_{10}ClF_3O_2$; FW: 314.69 g mol^{-1}

*(*R*)-2-(2-Chlor-phenyl)-2-hydroxy-1-(3,4-methylendioxy-phenyl)-ethanon* [**D29A2**]. Der **AAV II** folgend werden 3,4-Methylendioxy-benzaldehyd (**29**, 1.25 mmol, 188 mg) und 2-Chlor-benzaldehyd (**2**, 1.25 mmol, 176 mg, 141 µL) in 62.5 mL Reaktionsvolumen mit BAL (12.5 mg, 21.9 U) zum entsprechenden, gemischten (*R*)-Benzoin umgesetzt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgt chromatographisch. Es wird ein gelblicher Feststoff erhalten. Ausbeute 206 mg (57 %); *ee* 98 %; Smp. 78.0°C; $[\alpha]_D^{21}$ = -316.3 (1.0, $CHCl_3$); $[\phi]_D^{21}$ = -919.5 ($CHCl_3$).

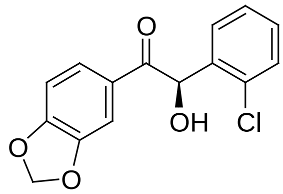
R_f-Wert:	0.15 (Isohexan/Ethylacetat 5:1).
^{1}H-NMR ($CDCl_3$):	δ = 7.52 (dd, *J* = 8.2 Hz, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.43 (dd, *J* = 6.7 Hz, *J* = 1.7 Hz, 2H), 7.16-7.26 (m, 2H), 7.10 (dd, *J* = 7.5 Hz, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.78 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.29 (s, 1H), 6.02 (s, 2H), 4.62 (s, br., 1H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 196.9q, 152.9q, 148.5q, 137.3q, 133.7q, 130.5, 130.2, 129.3, 127.92, 127.86q, 125.9, 108.6, 108.4, 102.2sek, 72.6.

GC-MS: R_t(Benzoin) = 14.61 min (62 %), R_t(Benzil) = 14.70 min (38 %), EI-MS (70 eV): m/z (%) 290 (1) [M^+], 151 (3), 149 (100), 143 (<1); 141 (2), 139 (2), 121 (13), 113 (1), 111 (1), 91 (3), 77 (8), 65 (10).

HPLC: (Chiralcel OD-H, Isohexan/2-Propanol 80:20, 0.5 mL min^{-1}, 40°C) (*S*) 23.10 min, (*R*) 33.59 min.

Elementaranalyse: ber. (%) für $C_{15}H_{11}ClO_4$: C 61.76, H 4.15; gef.: C 61.88, H 3.76.



$C_{15}H_{11}ClO_4$; FW: 290.70 g mol^{-1}

*(*R*)-2-(2-Chlorphenyl)-1-(3,5-dimethoxyphenyl)-2-hydroxy-ethanon* [**D30A2**]. Der **AAV II** folgend werden 3,5-Dimethoxy-benzaldehyd (**30**, 4.00 mmol, 665 mg) und 2-Chlor-benzaldehyd (**2**, 4.00 mmol, 562 mg, 451 µL) in 200 mL Reaktionsvolumen mit BAL (40 mg, 70.0 U) zum entsprechenden, gemischten (*R*)-Benzoin umgesetzt. Die Reinigung erfolgt chromatographisch. Es wird ein gelblicher Feststoff erhalten. Ausbeute 1.18 g (96 %); *ee* 97 %; Smp. 75°C; $[\alpha]_D^{21}$ = -302.1 (1.0, $CHCl_3$); $[\phi]_D^{21}$ = -926.7 ($CHCl_3$).

R_f-Wert: 0.24 (Isohexan/Ethylacetat 5:1).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 7.45 (dd, *J* = 7.3 Hz, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.19-7.28 (m, 2H), 7.13 (dd, *J* = 7.0 Hz, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 2.3 Hz, 2H), 6.63 (t, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.37 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 4.59 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 3.79 (s, 6H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 198.6q, 161.0q, 137.1q, 135.0q, 133.7q, 130.5, 130.3, 129.3, 128.0, 107.4, 106.5, 73.0, 55.8.

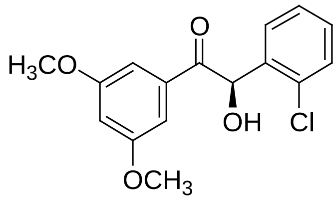
CD (CH_3CN): λ [nm] (Δε) = 229 (5.3), 266 (-9.7), 302 (-0.7), 327 (-2.2).

UV/VIS (CH_3CN): λ_{max} [nm] (Abs. [%]) = < 200 (> 0.42), 212 (0.32), 271 (0.24).

GC-MS: R_t(Benzoin) = 14.69 min (71 %), R_t(Benzil) = 14.81 min (29 %), EI-MS (70 eV): m/z (%) 308 (2) [M^+], 306 (6) [M^+], 167 (6), 165 (100), 143 (1), 141 (5), 139 (6), 137 (21), 122 (17), 113 (2), 111 (2), 107 (8), 77 (18).

HPLC: (Chiralcel OD-H, Isohexan/2-Propanol 90:10, 0.5 mL min^{-1}, 40°C) (*S*) 29.99 min, (*R*) 47.83 min.

Elementaranalyse: ber. (%) für $C_{16}H_{15}ClO_4$: C 62.65, H 4.93; gef.: C 62.55, H 4.83.



$C_{16}H_{15}ClO_4$; FW: 306.75 g mol^{-1}

*(*R*)-2-(2-Chlor-phenyl)-2-hydroxy-1-(3,4,5-trimethoxy-phenyl)-ethanon* [**D31A2**]. Der **AAV II** folgend werden 3,4,5-Trimethoxy-benzaldehyd (**31**, 4.00 mmol, 785 mg) und 2-Chlor-benzaldehyd (**2**, 4.00 mmol, 562 mg, 451 µL) in 200 mL Reaktionsvolumen mit BAL (40 mg, 70.0 U) zum entsprechenden, gemischten (*R*)-Benzoin umgesetzt. Die Reinigung erfolgt chromatographisch und durch Kristallisation (Isohexan:Ethylacetat = 10:1). Es werden farblose Kristalle erhalten. Ausbeute 1.21 g (90 %); *ee* 98 %; Smp. 81°C; $[\alpha]_D^{21}$ = -319.4 (1.0, $CHCl_3$); $[\phi]_D^{21}$ = -1075.6 ($CHCl_3$).

R_f-Wert: 0.05 (Isohexan/Ethylacetat 5:1).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 7.44-7.47 (m, 1H), 7.19-7.29 (m, 2H), 7.21 (s, 2H), 7.11-7.15 (m, 1H), 6.38 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 4.65 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.85 (s, 6H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 197.4q, 153.3q, 143.5q, 137.4q, 133.4q, 130.4, 130.3, 129.3, 128.2, 127.9q, 106.5, 72.6, 61.1, 56.4.

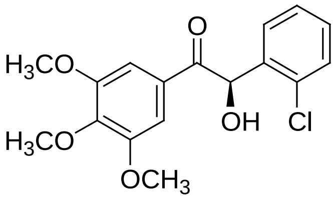
CD(CH_3CN): λ [nm] (Δε) = 209 (3.2), 230 (-3.9), 244 (1.2), 287 (-10.8), 332 (0.4), 352 (-03).

UV/VIS (CH_3CN): λ_{max} [nm] (Abs. [%]) = < 200 (> 0.58), 221 (0.35), 285 (0.20) ; $c = 1.4 \cdot 10^{-5}$ mol L^{-1}.

GC-MS: R_t(Benzoin) = 15.50 min (77 %), R_t(Benzil) = 15.62 min (23 %), EI-MS (70 eV): m/z (%) 338 (<1) [M^+], 336 (M^+, 2), 195 (100), 167 (5), 152 (9), 143 (<1), 141 (3), 139 (5), 137 (7), 122 (5), 109 (5), 77 (16).

HPLC: (Chiralcel OD-H, Isohexan/2-Propanol 80:20, 0.5 mL min^{-1}, 40°C) (*S*) 24.56 min, (*R*) 37.40 min.

Elementaranalyse: ber. (%) für $C_{17}H_{17}ClO_5$: C 60.63, H 5.09; gef.: C 60.79, H 4.81.



$C_{17}H_{17}ClO_5$; FW: 336.77 g mol^{-1}

*(*R*)-1-(3,5-Dimethoxy-phenyl)-2-(2-iod-phenyl)-2-hydroxy-ethanon* [**D30A6**]. Der **AAV II** folgend werden 3,5-Dimethoxy-benzaldehyd (**30**, 1.72 mmol, 286 mg) und 2-Iod-benzaldehyd (**6**, 1.72 mmol, 400 mg) in 86 mL Reaktionsvolumen mit BAL (17 mg, 30.1 U) zum entsprechenden, gemischten (*R*)-Benzoin umgesetzt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgt chromatographisch. Es wird eine rosafarbene, pastöse Masse erhalten. Ausbeute 613 mg (89 %); *ee* > 99 %; $[\alpha]_D^{21}$ = -327.6 (0.6, $CHCl_3$); $[\phi]_D^{21}$ = -1304.5 ($CHCl_3$).

R_f-Wert: 0.11 (Isohexan/Ethylacetat 10:1).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 7.92 (dd, *J* = 7.8 Hz, *J* = 1.1 Hz, 1H), 7.25 (ddd, *J* = 7.8 Hz, *J* = 7.4 Hz, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 2.3 Hz, 2H), 6.95-7.02 (m, 2H), 6.61 (t, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.21 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.51 (d, *J* = 5.6, 1H), 3.79 (s, 6H).

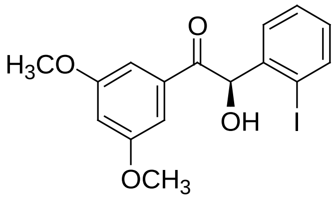
^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 198.7q, 161.0q, 141.9q, 140.5, 134.9q, 130.6, 129.6, 128.6, 107.4, 106.7, 101.0q, 80.5, 56.0.

CD (CH_3CN): λ [nm] (Δε) = 210 (-21.5), 221 (-12,9), 226 (-13.7), 240 (-2,3), 266 (-12.7), 302 (-0.6), 330 (-2.5).

UV/VIS (CH_3CN): λ_{max} [nm] (Abs. [%]) = < 200 (0.43), 221 (0.31), 268 (0.08), 322 (0.02); c = $1.1 \cdot 10^{-5}$ mol L^{-1}.

GC-MS: R_t(Benzoin) = 15.97 min (95 %), R_t(Benzil) = 15.97 min (5 %),
EI-MS (70 eV): m/z (%) 398 (1) [M^+], 253 (5), 233 (5), 231 (4), 203 (2), 165 (100), 137 (14), 122 (13), 107 (6), 77 (10).

HPLC: (Chiralcel OD-H, Isohexan/2-Propanol 90:10, 0.5 mL min^{-1}, 40°C) (*R*) 77.25 min.



$C_{16}H_{15}IO_4$; FW: 398.19 g mol^{-1}

*(*R*)-1-(3,5-Dimethoxy-phenyl)-2-(2,6-difluor-phenyl)-2-hydroxy-ethanon* [**D30A10**]. Der **AAV II** folgend werden 3,5-Dimethoxy-benzaldehyd (**30**, 1.50 mmol, 249 mg) und 2,6-Difluor-benzaldehyd (**10**, 1.50 mmol, 213 mg, 162 µL) in 75 mL Reaktionsvolumen mit BAL (15 mg, 26.3 U) zum entsprechenden, gemischten (*R*)-Benzoin umgesetzt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgt chromatographisch und durch Umkristallisieren (Isohexan/CH_2Cl_2 1:1). Es werden farblose Kristalle erhalten. Ausbeute 234 mg (51 %); *ee* 97.5 %; Smp. 93°C; $[\alpha]_D^{21}$ = -115.1 (0.5, $CHCl_3$); $[\phi]_D^{21}$ = -354.8 ($CHCl_3$).

R_f-Wert: 0.50 (Isohexan/Ethylacetat 1:1).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 7.22-7.28 (m, 1H), 7.04 (d, *J* = 2.3 Hz, 2H), 6.88 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.61 (t, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.18 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.66 (d, *J* = 5.6, 1H), 3.77 (s, 6H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 196.9q, 161.1 (Dd, *J* = 250.3 Hz, *J* = 7.6 Hz)q, 161.0q, 134.8q, 131.0 (t, *J* = 10.6 Hz), 116.3 (t, *J* = 17.3 Hz)q, 112.2 (dd, *J* = 23.2 Hz, *J* = 2.1 Hz), 107.2, 106.1, 67.1 (t, *J* = 2.4 Hz), 55.7.

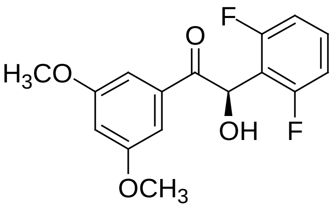
CD (CH_3CN): λ [nm] (Δε) = 212 (-21.6), 227 (18.3), 260 (-10.5), 299 (2.6), 339 (-1.6).

UV/VIS (CH_3CN): λ_{max} [nm] (Abs. [%]) = 215 (0.27), 266 (0.10), 315 (0.03); c = $1.1 \cdot 10^{-5}$ mol L^{-1}.

GC-MS: R_t(Benzoin) = 13.72 min (94 %), R_t(Benzil) = 13.90 min (6 %),
EI-MS (70 eV): m/z (%) 308 (6) [M^+], 306 (1), 165 (100), 143 (6), 141 (3), 137 (19), 122 (15), 107 (7), 77 (5).

HPLC: (Chiralcel OD-H, Isohexan/2-Propanol 90:10, 0.5 mL min^{-1}, 40°C) (*S*) 21.46 min, (*R*) 24.63 min.

Elementaranalyse: ber. (%) für $C_{16}H_{14}F_2O_4$: C 62.34, H 4.58; gef.: C 60.5, H 4.49.



$C_{16}H_{14}F_2O_4$; FW: 308.28 g mol^{-1}

*(*R*)-1-(4-Brom-phenyl)-2-hydroxy-1-(2,3,5-trifluor-phenyl)-ethanon* [**D22A11**]. Der **AAV II** folgend werden 4-Brom-benzaldehyd (**22**, 1.00 mmol, 185 mg) und 2,3,5-Trimethoxy-benzaldehyd (**11**, 1.00 mmol, 160 mg) in 50 mL Reaktionsvolumen mit BAL (10 mg, 17.5 U) zum entsprechenden, gemischten (*R*)-Benzoin umgesetzt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgt chromatographisch. Es wird ein gelber Feststoff erhalten. Ausbeute 227 mg (66 %); *ee* 62 % (nach Säulenchromatographie); Smp. 72°C (*ee* 62 %); $[\alpha]_D^{21}$ = -38.26 (0.5, $CHCl_3$, *ee* 62 %); $[\phi]_D^{21}$ = -132.0 ($CHCl_3$, *ee* 62 %).

R_f-Wert: 0.05 (Isohexan/Ethylacetat 10:1).

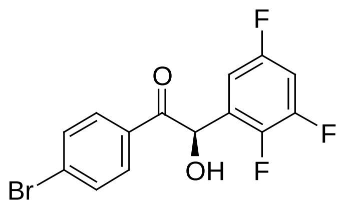
^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 7.79 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.62 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.86-6.90 (m, 1H), 6.68-6.72 (m, 1H), 6.20 (s, 1H), 4.58 (s, br., 1H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 196.6q, 158.2 (Dd, *J* = 247.7 Hz, *J* = 10.1 Hz)q, 150.8 (Ddd, *J* = 253.2 Hz, *J* = 15.0 Hz, *J* = 12.5 Hz)q, 145.0 (Ddd, *J* = 245.4, *J* = 13.3 Hz, *J* = 4.1 Hz)q, 132.7, 131.6q, 130.4q, 130.3, 129.2 (dd, *J* = 12.9 HZ, *J* = 8.3 Hz)q, 110.2 (d, *J* = 24.9 Hz), 106.5 (dd, *J* = 27.5 Hz, *J* = 20.8 Hz), 68.8.

GC-MS: R_t(Benzil) = 12.53 min (42 %),R_t(Benzoin) = 12.64 min (58 %),
EI-MS (70 eV): m/z (%) 185 (100) [$C_7H_4OBr^+$], 183 (100) [$C_7H_4OBr^+$], 161 (3), 159 (6), 157 (24), 155 (24), 133 (6), 131 (5), 113 (5), 104 (3), 76 (11), 75 (10).

HPLC: (Chiralcel OD-H, Isohexan/2-Propanol 99:1, 0.5 mL min^{-1}, 40°C) (*S*) 49.01 min, (*R*) 51.93 min.

Elementaranalyse: ber. (%) für $C_{14}H_8BrF_3O_2$: C 48.72, H 2.34; gef.: C 48.0, H 2.38.



$C_{14}H_8BrF_3O_2$; FW: 345.11 g mol^{-1}

*(*R*)-1-(4-Brom-phenyl)-2-hydroxy-2-(2,3,4,5,6-pentafluor-phenyl)-ethanon* [**D22A12**]. Der **AAV II** folgend werden 4-Brom-benzaldehyd (**22**, 1.00 mmol, 185 mg) und 2,3,4,5,6,-Penta-fluor-benzaldehyd (**12**, 1.00 mmol, 196 mg, 123 µL) in 50 mL Reaktionsvolumen mit BAL (10 mg, 17.5 U) zum entsprechenden, gemischten (*R*)-Benzoin umgesetzt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgt durch Umkristallisieren (Isohexan/Diethylether 1:1). Es werden farblose Kristalle erhalten. Ausbeute (Rohprodukt) 313 mg (82 %); *ee* n.b.; Smp. 138°C; $[\alpha]_D^{25}$ = -35.9 (0.8, $CHCl_3$); $[\phi]_D^{25}$ = -136.8 ($CHCl_3$).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 7.72 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.61 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.15 (s, 1H), 4.67 (s, br., 1H).

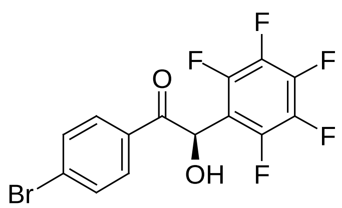
^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 194.7q, 144.9 (Dm, *J* = 250.4 Hz)q, 141.7 (Dtt, *J* = 257.1 Hz, *J* = 13.4 Hz, *J* = 5.3 Hz)q, 137.7 (Dm, *J* = 253.3 Hz)q, 132.5, 131.1q, 130.1q, 129.7, 113.1 (t, *J* = 16 Hz)q, 66.3.

CD(CH_3CN): λ [nm] (Δε) = 206 (8.2), 218 (1.1), 228 (2.9), 256 (-7.1), 282 (1.9), 330 (-0.3).

UV/VIS (CH_3CN): λ_{max} [nm] (Abs. [%])= < 200 (> 0.29), 260 (0.17); c = $1.2 \cdot 10^{-5}$ mol L^{-1}.

GC-MS: R_t(Benzil) = 12.05 min (67 %), R_t(Benzoin) = 12.21 min (33 %),
EI-MS (70 eV): m/z (%) 197 (7) [$C_7H_2F_5O^+$,], 195 (5), 185 (100), 183 (100), 169 (2), 167 (5), 157 (36), 155 (36), 148 (2), 131 (1), 129 (2), 104 (4), 76 (18), 75 (18).

Elementaranalyse: ber. (%) für $C_{14}H_6BrF_5O_2$: C 44.12, H 1.59; gef.: C 44.2, H 1.75.



$C_{14}H_6BrF_5O_2$; FW: 381.09 g mol^{-1}

*(*R*)-2-Hydroxy-1-(3,4-methylendioxy-phenyl)-2-(2,3,4,5,6-pentafluor-phenyl)-ethanon* [**D29A12**]. Der **AAV II** folgend werden 3,4-Methylendioxy-benzaldehyd (**29**, 4.00 mmol, 600 mg) und 2,3,4,5,6-Pentafluor-benzaldehyd (**12**, 4.00 mmol, 784 mg, 494 µL) in 200 mL Reaktionsvolumen mit BAL (40 mg, 70.0 U) zum entsprechenden, gemischten (*R*)-Benzoin umgesetzt. Die Reinigung erfolgt chromatographisch. Es wird ein gelblicher Feststoff erhalten. Ausbeute 1.00 g (72 %); *ee* n.b.; Smp. 117°C; $[\alpha]_D^{25}$ = -70.3 (1.5, $CHCl_3$); $[\phi]_D^{25}$ = -243.4 ($CHCl_3$).

R_f-Wert: 0.29 (Isohexan/Ethylacetat 5:1).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 7.36-7.44 (m, 2H), 6.83 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.10 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 6.07 (s, 2H), 4.77 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H).

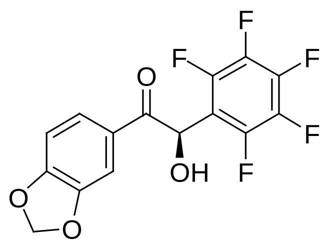
^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 193.6q, 153.4q, 148.9q, 145.1 (D, 251 Hz)q, 141.7 (D, 231 Hz)q, 137.9 (D, 255 Hz)q, 127.1q, 125.1, 114.0 (t, 16 Hz)q, 108.6, 108.4, 102.5sek, 66.1.

CD(CH_3CN): λ [nm] (Δε) = 210 (8.9), 220 (4.0), 228 (4.5), 250 (1.0), 274 (-5.7), 290 (-3.1), 328 (1.9).

UV/VIS (CH_3CN): λ_{max} [nm] (Abs. [%]) = < 200 (> 0.37), 232 (0.23), 276 (0.09), 314 (0.10); c = $1.4 \cdot 10^{-5}$ mol L^{-1}.

GC-MS: R_t(Benzil) = 12.71 min (2 %), R_t(Benzoin) = 12.78 min (98 %),
EI-MS (70 eV): m/z (%) 346 (1) [M^+], 197 (5), 195 (4), 169 (1), 167 (2), 149 (100), 121 (37), 91 (8), 65 (24).

Elementaranalyse: ber. (%) für $C_{15}H_7F_5O_4$: C 52.04, H 2.04; gef.: C 51.40, H 2.13.



$C_{15}H_7F_5O_4$; FW: 346.21 g mol^{-1}

*(*R*)-2-(4-Cyan-phenyl)-1-(3,5-dimethoxy-phenyl)-2-hydroxy-ethanon* [**D30A43**]. Der **AAV II** folgend werden 3,5-Dimethoxy-benzaldehyd (**30**, 4.00 mmol, 665 mg) und 4-Cyan-benzaldehyd (**43**, 4.00 mmol, 525 mg) in 200 mL Reaktionsvolumen mit BAL (40 mg, 70.0 U) zum entsprechenden, gemischten (*R*)-Benzoin umgesetzt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgt chromatographisch. Es wird ein gelbes Öl erhalten. Ausbeute 697 mg (59 %); *ee* 93 %; $[\alpha]_D^{21}$ = -78.7 (1.1, $CHCl_3$); $[\phi]_D^{21}$ = -234.0 ($CHCl_3$).

R_f-Wert: 0.06 (Petrolether/Ethylacetat 5:1).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 7.61 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.46 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.98 (d, *J* = 2.3 Hz, 2H), 6.63 (t, *J* = 2.3 Hz, 1H), 5.95 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.60 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 3.78 (s, 6H).

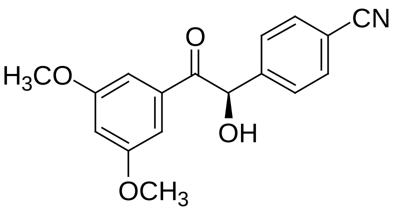
^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 198.0q, 161.1q, 144.1q, 135.0q, 133.0, 128.5, 118.5q, 112.6q, 107.1, 106.4, 75.6, 55.8.

CD (CH_3CN): λ [nm] (Δε) = 202 (16.8), 220 (-18.1), 240 (15.0), 268 (-4.1), 304 (1.7), 338 (-1.2).

UV/VIS (CH_3CN): λ_{max} [nm] (Abs. [%])= < 200 (0.70), 222 (0.41), 268 (0.12), 324 (0.03); c = $1.7 \cdot 10^{-5}$ mol L^{-1}.

GC-MS: R_t(Benzil) = 15.21 min (52 %), R_t(Benzoin) = 15.46 min (48 %), EI-MS (70 eV): m/z (%) 297 (2) [M^+], 295 (1), 167 (8), 165 (100), 139 (6), 137 (18), 130 (3), 122 (14), 107 (7), 104 (2), 102 (4), 77 (7).

HPLC: (Chiralcel OD-H, Isohexan/2-Propanol 90:10, 0.5 mL min^{-1}, 40°C) (*R*) 65.29 min, (*S*) 75.25.



$C_{17}H_{15}NO_4$; FW: 297.31 g mol^{-1}

*(*R*)-2-Hydroxy-1-(3-methoxy-phenyl)-2-phenyl-ethanon* [**D15A1**] und *(*R*)-2-Hydroxy-2-(3-methoxy-phenyl)-1-phenyl-ethanon* [**D1A15**]. Der **AAV II** folgend werden 3-Methoxy-benzaldehyd (**15**, 0.27 mmol, 37 mg, 33 µL) und Benzaldehyd (**1**, 0.27 mmol, 29 mg, 27 µL) in 13.5 mL Reaktionsvolumen mit BAL (2.7 mg, 4.7 U) umgesetzt. Es wird dabei ein Gemisch der beiden unsymmetrischen (*R*)-Benzoine **D15A1** und **D1A15** sowie der beiden symmetrischen (*R*)-Benzoine **DA15** und **DA1** erhalten. Der Umsatz ist vollständig (> 98 %). Die Produkte weisen alle einen *ee*-Wert von > 95 % auf. Als Rohprodukt werden 46 mg eines hellgelben Öls erhalten.

Diese Synthese dient weniger der Darstellung der Verbindungen **D15A1** und **D1A15** als vielmehr der Untersuchung der Selektivität bei BAL-katalysierten Umsetzungen. Es erfolgt deshalb keine Reinigung des Rohproduktes oder Trennung des Produktgemisches durch Säulenchromatographie oder Kristallisation, da sich hierbei die molaren Verhältnisse verändern können. Die Zuordnung der Signale wird mittels Abgleich mit den Daten der entsprechenden racemischen Verbindungen ***rac*-D15A1** bzw. ***rac*-D1A15** sowie mit den Daten der enzymatisch generierten, symmetrischen Produkte **DA15** und **DA1** durchgeführt.

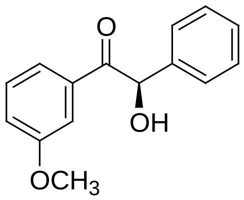
(*R*)-2-Hydroxy-1-(3-methoxy-phenyl)-2-phenyl-ethanon [**D15A1**].

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 7.48 (dt, *J* = 7.7 Hz, *J* = 1.0 Hz, 1H), 7.45 (dd, *J* = 2.6 Hz, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.27-7.35 (m, 6H), 7.07 (ddd, *J* = 8.3 Hz, *J* = 2.7 Hz, *J* = 1.0 Hz, 1H), 5.94 (s, 1H), 4.56 (s, br., 1H), 3.80 (s, 3H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 199.0q, 159.9q, 139.2q, 134.9q, 129.9, 129.3, 128.8, 127.9, 122.0, 120.7, 113.5, 76.5, 55.6.

GC-MS: R_t(Benzoin) = 12.99 min (> 99 %),
EI-MS (70 eV): m/z (%) 242 (5) [M^+], 137 (25), 135 (100), 109 (14), 107 (50), 105 (21), 94 (5), 92 (14), 79 (24), 77 (44).

HPLC: (Chiralcel OD-H, Isohexan/2-Propanol 99:1, 0.5 mL min^{-1}, 40°C) (*R*) 139.75 min.



$C_{15}H_{14}O_3$; FW: 242.27 g mol^{-1}

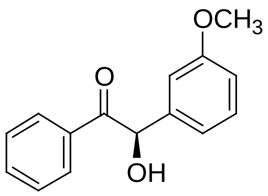
(*R*)-2-Hydroxy-2-(3-methoxy-phenyl)-1-phenyl-ethanon [**D1A15**].

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 7.94 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.51 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.41 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.25 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.94 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.87 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.82 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 5.93 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.56 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 199.0q, 160.3q, 140.6q, 134.2, 133.6q, 130.4, 129.4, 128.9, 120.4, 114.4, 113.4, 76.3, 55.5.

GC-MS: R_t(Benzoin) = 13.03 min (> 99 %),
EI-MS (70 eV): m/z (%) 242 (18) [M^+], 240 (3), 137 (98), 135 (100), 109 (63), 107 (31), 105 (89), 94 (20), 92 (14), 77 (81).

HPLC: (Chiralcel OD-H, Isohexan/2-Propanol 99:1, 0.5 mL min^{-1}, 40°C) (*R*) 148.20 min.



$C_{15}H_{14}O_3$; FW: 242.27 g mol^{-1}

*(*R*)-2-Hydroxy-1-(4-methoxy-phenyl)-2-phenyl-ethanon* [**D21A1**] und *(*R*)-2-Hydroxy-2-(4-methoxy-phenyl)-1-phenyl-ethanon* [**D1A21**]. Der **AAV II** folgend werden 4-Methoxy-benzaldehyd (**21**, 0.27 mmol, 37 mg, 33 µL) und Benzaldehyd (**1**, 0.27 mmol, 29 mg, 27 µL) in 13.5 mL Reaktionsvolumen mit BAL (2.7 mg, 4.7 U) umgesetzt. Es wird dabei ein Gemisch der beiden unsymmetrischen (*R*)-Benzoine **D21A1** und **D1A21** sowie der beiden symmetrischen (*R*)-Benzoine **DA21** und **DA1** erhalten. Der Umsatz ist vollständig (> 98 %). Die Produkte weisen alle einen *ee*-Wert von > 95 % auf. Als Rohprodukt werden 49 mg eines hellgelben Öls erhalten, dass noch geringe Mengen DMSO enthält.
Diese Synthese dient weniger der Darstellung der Verbindungen **D21A1** und **D1A21** als vielmehr der Untersuchung der Selektivität bei BAL-katalysierten Umsetzungen. Es erfolgt deshalb keine Reinigung des Rohproduktes oder Trennung des Produktgemisches durch Säulenchromatographie oder Kristallisation, da sich hierbei die molaren Verhältnisse verändern können. Die Zuordnung der Signale wird mittels Abgleich mit den Daten der entsprechenden racemischen Verbindungen ***rac*-D21A1** bzw. ***rac*-D1A21** sowie mit den Daten der enzymatisch generierten, symmetrischen Produkte **DA21** und **DA1** durchgeführt.

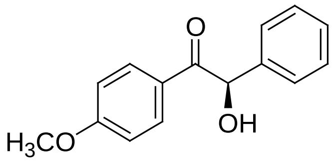
(*R*)-2-Hydroxy-1-(4-methoxy-phenyl)-2-phenyl-ethanon [**D21A1**].

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 7.92 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.25-7.37 (m, 5H), 6.87 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 5.91 (s, 1H), 4.69 (s, br., 1H), 3.83 (s, 3H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 197.3q, 164.2q, 139.7q, 131.8, 129.3, 128.7, 127.9, 126.3q, 114.1, 75.9, 55.7.

GC-MS: R_t(Benzoin) = 13.40 min (52 %), R_t(Benzil) = 13.46 min (48 %),
EI-MS (70 eV): m/z (%) 242 (<1) [M^+], 137 (10), 135 (100), 107 (8), 105 (3), 92 (8), 79 (5), 77 (18).

HPLC: (Chiralcel OD-H, Isohexan/2-Propanol 98:2, 0.5 mL min^{-1}, 40°C) (*R*) 90.22 min.



$C_{15}H_{14}O_3$; FW: 242.27 g mol^{-1}

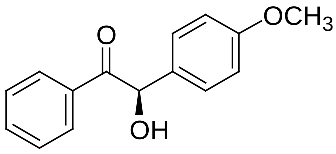
(*R*)-2-Hydroxy-2-(4-methoxy-phenyl)-1-phenyl-ethanon [**D1A21**].

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 7.91 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.52 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.40 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.26 (d, *J* = 8.7 Hz, 2 H), 6.85 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 5.92 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 4.52 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 199.2q, 159.9q, 134.0, 133.7q, 131.4q, 129.33, 129.27, 128.9, 114.7, 75.8, 55.4.

GC-MS: R_t(Benzoin **D1A21**) = 13.19 min (25 %), R_t(Benzoin **D21A1**, gerätebedingte Isomerisierung) = 13.37 min (39 %), R_t(Benzil) = 13.44 min (36 %),
EI-MS (70 eV): m/z (%) 242 (1) [M^+], 137 (100), 135 (66), 109 (15), 107 (6), 105 (15), 94 (12), 92 (7), 77 (33).

HPLC: (Chiralcel OD-H, Isohexan/2-Propanol 98:2, 0.5 mL min^{-1}, 40°C) (*R*) 98.03 min.



$C_{15}H_{14}O_3$; FW: 242.27 g mol^{-1}

*(*R*)-1-(4-Brom-phenyl)-2-(3,5-dimethoxy-phenyl)-2-hydroxy-ethanon* [**D22A30**] und *(*R*)-2-(4-Brom-phenyl)-1-(3,5-dimethoxy-phenyl)-2-hydroxy-ethanon* [**D30A22**]. Der **AAV II** folgend werden 3,5-Dimethoxy-benzaldehyd (**30**, 0.30 mmol, 50 mg) und 4-Brom-benzaldehyd (**22**, 0.30 mmol, 56 mg) in 15 mL Reaktionsvolumen mit BAL (3.0 mg, 5.3 U) umgesetzt. Es wird dabei ein Gemisch der beiden unsymmetrischen (*R*)-Benzoine **D22A30** und **D30A22** sowie der beiden symmetrischen (*R*)-Benzoine **DA22** und **DA30** erhalten. Der Umsatz liegt bei 92 %. Die Produkte weisen alle einen *ee*-Wert von > 95 % auf. Als Rohprodukt werden 112 mg eines hellgelben Öls erhalten.

Diese Synthese dient weniger der Darstellung der Verbindungen **D22A30** und **D30A22** als vielmehr der Untersuchung der Selektivität bei BAL-katalysierten Umsetzungen. Es erfolgt deshalb keine Reinigung des Rohproduktes oder Trennung des Produktgemisches durch Säulenchromatographie oder Kristallisation, da sich hierbei die molaren Verhältnisse verändern können. Die Zuordnung der Signale wird mittels Abgleich mit den Daten der entsprechenden racemischen Verbindungen ***rac*-D22A30** bzw. ***rac*-D30A22** sowie mit den Daten der enzymatisch generierten, symmetrischen Produkte **DA22** und **DA30** durchgeführt.

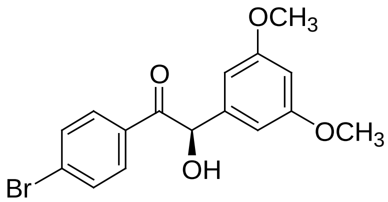
(*R*)-1-(4-Brom-phenyl)-2-(3,5-dimethoxy-phenyl)-2-hydroxy-ethanon [**D22A30**].

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 7.79 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.55 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.45 (d, *J* = 2.2 Hz, 2H), 6.37 (t, *J* = 2.2 Hz, 1H), 5.80 (s, 1H), 4.43 (s, br., 1H), 3.74 (s, 6H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 198.0q, 161.6q, 140.9q, 132.4q, 132.3, 130.7, 129.5q, 106.0, 100.7, 76.5, 55.6.

GC-MS: R_t(Benzoin) = 15.40 min (> 99 %),
EI-MS (70 eV): m/z (%) 352 (5) [M^+], 350 (6) [M^+ und M^+-2], 348 (2) [M^+-2], 336 (3), 334 (3), 187 (2), 185 (14), 183 (12), 167 (22), 165 (100), 159 (<1), 157 (6), 155 (5), 139 (13), 137 (16), 124 (3), 122 (12), 107(6), 77 (9).

HPLC: (Chiralcel OD-H, Isohexan/2-Propanol 90:10, 0.5 mL min^{-1}, 40°C) (*R*) 37.67 min, (*S*) 43.06 min.



$C_{16}H_{15}BrO_4$; FW: 351.19 g mol^{-1}

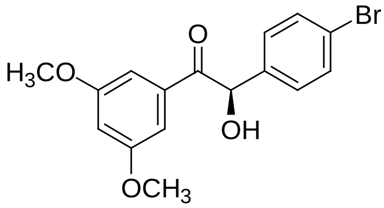
(*R*)-2-(4-Brom-phenyl)-1-(3,5-dimethoxy-phenyl)-2-hydroxy-ethanon [**D30A22**].

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 7.44 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.20 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.99 (d, *J* = 2.3 Hz, 2H), 6.61 (t, *J* = 2.3 Hz, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.55 (s, br., 1H), 3.77 (s, 6H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 198.5q, 161.0q, 138.2q, 135.1q, 132.4, 129.5, 122.9q, 107.1, 106.4, 75.7, 55.7.

GC-MS: R_t(Benzoin) = 15.40 min (> 99 %),
EI-MS (70 eV): m/z (%) 352 (1) [M^+], 350 (6) [M^+ und M^+-2], 348 (4) [M^+-2], 336 (1), 334 (1), 187 (<1), 185 (10), 183 (10), 167 (7), 165 (100), 159 (6), 157 (6), 139 (4), 137 (16), 122 (14), 107 (7), 94 (1), 92 (3), 77 (6).

HPLC: (Chiralcel OD-H, Isohexan/2-Propanol 90:10, 0.5 mL min^{-1}, 40°C) (*S*) 33.37 min, (*R*) 37.52 min.



$C_{16}H_{15}BrO_4$; FW: 351.19 g mol^{-1}

6.2.4 Enzymatische Synthese von symmetrischen (*R*)-Benzoinen im präparativen Maßstab

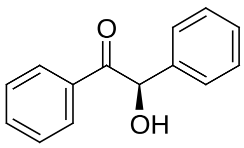
AAV III: Bei 30°C wird zu einer Lösung aus KPi-Puffer (c = 50 mM, pH = 7.0, ThDP: c = 0.1 mM, Mg^{2+}: c = 2.0 mM) und DMSO (20 % v/v) das entsprechende Benzaldehyd-Derivat (50 mM) gegeben. Der so entstehenden Suspension wird BAL-Lyophylisat (0.3 mg mL^{-1}; 0.53 U mL^{-1}) zugefügt und das Gesamte bei 30°C gerührt bis der Umsatz konstant bleibt (GC-MS-Analyse).[97] Anschließend wird die Suspension dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die gesammelten organischen Phasen werden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, mit Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird in 10.0 mL Diethylether aufgenommen, diese Lösung mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen um Rückstände von DMSO zu entfernen, mit Na_2SO_4 getrocknet und das Rohprodukt durch Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck erhalten. Reinigung des Rohproduktes erfolgt durch Säulenchromatographie oder/und durch Umkristallisieren.

*(*R*)-2-Hydroxy-1,2-diphenyl-ethanone* [**DA1**, *(*R*)-Benzoin*]. Entsprechend der **AAV III** wird Benzaldehyd (**1**, 10.00 mmol, 1.06 g, 1.02 mL) in 200 mL Reaktionsvolumen mit BAL (60 mg, 106.0 U) zu (*R*)-Benzoin (**DA1**) umgesetzt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgt säulenchromatographisch. Es wird ein weißer Feststoff erhalten. Ausbeute 848 mg (80 %); *ee* > 99 %; Smp. 134°C; $[\alpha]_D^{25}$ = -192.1 (1.1, $CHCl_3$); $[\phi]_D^{25}$ = -407.7 ($CHCl_3$).

R_f-Wert: 0.17 (Isohexan/Ethylacetat 5:1).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 7.93 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.53 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.41 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.30-7.35 (m, 5H), 5.97 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 4.58 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$):	δ = 199.1q, 139.2q, 134.0, 133.7q, 129.29, 129.26, 128.8, 128.7, 127.9, 76.4.
CD (CH_3CN):	λ [nm] (Δε)= 208 (8.9), 216 (1.4), 225 (10.3), 250 (-10.6), 278 (2.5), 317 (-2.5).
UV/VIS (CH_3CN) :	λ_{max} [nm] (Abs. [%])= < 200 (> 0.28), 247 (0.16); c = $1.0 \cdot 10^{-5}$ mol L^{-1}.
GC-MS:	R_t(Benzoin) = 11.86 min (> 99 %), EI-MS (70 eV): m/z (%) 212 (M^+, 1), 165 (2), 107 (53), 105 (100), 79 (35), 77 (65), 51 (19).
HPLC:	(Chiralcel OD-H, Isohexan/2-Propanol 90:10, 0.5 mL min^{-1}, 40°C) (*R*) 29.02 min.



$C_{14}H_{12}O_2$, FW: 212.24 g mol^{-1}

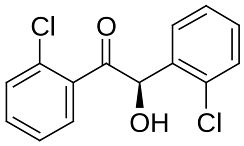
*(*R*)-1,2-Bis-(2-chlor-phenyl)-2-hydroxy-ethanon* [**DA2**]. 2-Chlor-benzaldehyd (**2**, 7.10 mmol, 1.00 g, 800 µL) wird der **AAV III** folgend in 142 mL Reaktionslösung mit BAL (43 mg, 75.3 U) zum entsprechenden (*R*)-Benzoin umgesetzt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgt säulenchromatographisch. Es wird ein gelber Feststoff erhalten. Ausbeute 420 mg (42 %); *ee* 96 %; Smp. 61°C; $[\alpha]_D^{25}$ = -112.8 (0.4, $CHCl_3$); $[\phi]_D^{21}$ = -317.1 ($CHCl_3$).

R_f-Wert:	0.18 (Isohexan/Ethylacetat 5:1).
^{1}H-NMR ($CDCl_3$):	δ = 7.30-7.35 (m, 3H), 7.17-7.26 (m, 5H), 6.35 (s, 1H), 4,25 (s, br, 1H).
^{13}C-NMR ($CDCl_3$):	δ = 201.0q, 135.7q, 134.9q, 133.9q, 132.4, 131.6q, 130.6, 130.1, 130.0, 129.4, 129.1, 127.5, 126.7, 75.5.
CD (CH_3CN):	λ [nm] (Δε)= 203 (16.8), 209 (18.4), 246 (-10.4), 272 (-1.0), 296 (-3.5).

UV/VIS (CH_3CN) : λ_{max} [nm] (Abs. [%]) = < 200 (> 0.36), 208 (0.29), 272 (0.19); c = $1.0 \cdot 10^{-5}$ mol L^{-1}.

GC-MS: R_t(Benzoin) = 13.24 min (69 %), R_t(Benzil) = 13.63 min (31 %), EI-MS (70 eV): m/z (%) 247 (3) [$C_{14}H_{10}ClO_2^+$], 245 (9) [$C_{14}H_{10}ClO_2^+$], 143 (38), 141 (94), 139 (100), 115 (9), 113 (46), 111 (65), 77 (87), 75 (50).

HPLC: (Chiralpak AD, *n*-Hexan/2-Propanol 90:10, 0.8 mL min^{-1}, 20°C) (*S*) 22.66 min, (*R*) 25.31 min.



$C_{14}H_{10}Cl_2O_2$, FW: 281.13 g mol^{-1}

*(*R*)-1,2-Bis-(2-brom-phenyl)-2-hydroxy-ethanon* [**DA5**]. 2-Brom-benzaldehyd (**5**, 56 mg, 0.30 mmol, 32 µL) wird der **AAV III** folgend in 6.0 mL Reaktionsvolumen mit BAL (1.8 mg, 3.2 U) zum entsprechenden (*R*)-Benzoin umgesetzt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgt säulenchromatographisch. Es wird ein farbloses Öl erhalten. Ausbeute 31.5 mg (56 %); *ee* 95 %; $[\alpha]_D^{25}$ = -100.9 (1.6, $CHCl_3$); $[\phi]_D^{25}$ = -373.4 ($CHCl_3$).

R_f-Wert: 0.16 (Isohexan/Ethylacetat 10:1).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 7.53-7.58 (m, 1H), 7.45 (dd, *J* = 7.8 Hz, *J* = 1.1 Hz, 1H), 7.21-7.36 (m, 4H), 7.10-7.16 (m, 2H), 6.36 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 4.46 (d, *J* = 4.9, 1H).

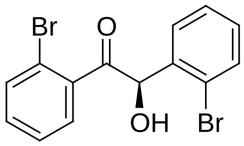
^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 201.7q, 137.6q, 136.4q, 133.8, 133.4, 132.5, 130.5, 129.5, 129.1, 128.2, 127.2, 124.4q, 119.9q, 77.5.

CD (CH_3CN): λ (Δε) [nm] = 202 (25.5), 250 (-12.1), 268 (-2.1), 298 (-5.0).

UV/VIS (CH_3CN): λ_{max} [nm] (Abs. [%]) = < 200 (> 0.60), 250 (0.07); c = $1.6 \cdot 10^{-5}$ mol L^{-1}.

GC-MS: R_t(Benzoin) = 14.07 min (87 %), R_t(Benzil) = 14.46 min (13 %), EI-MS (70 eV): m/z (%) 291 (5) [$C_{14}H_{10}BrO_2^+$], 289 (5) [$C_{14}H_{10}BrO_2^+$], 187 (20), 185 (100), 183 (81), 159 (4), 157 (15), 155 (12), 105 (4), 77 (22).

HPLC: (Chiralcel OD-H, Isohexan/2-Propanol 90:10, 0.5 mL min^{-1}, 40°C) (*R*) 31.88 min, (*S*) 35.87 min.



$C_{14}H_{10}Br_2O_2$, FW: 370.04 g mol^{-1}

*(*R*)-1,2-Bis-(2,6-difluor-phenyl)-2-hydroxy-ethanon* [**DA10**]. 2,6-Difluor-benzaldehyd (**10**, 4.00 mmol, 568 mg, 432 µL) wird der **AAV III** folgend in 80 mL Reaktionsvolumen mit BAL (24 mg, 24.0 U) zum entsprechenden (*R*)-Benzoin umgesetzt. Eine Reinigung des laut NMR sauberen Produktes erfolgte nicht, um den Enantiomerenüberschuss nicht noch weiter zu verschlechtern. Es wird ein hellgelber Feststoff erhalten. Ausbeute 488 mg (86 %); *ee* 22 %; Smp. 84°C; $[\alpha]_D^{27}$ = -19.8 (1.0, $CHCl_3$, *ee* 16 %); $[\phi]_D^{27}$ = -56.3 ($CHCl_3$, *ee* 16 %).

R_f-Wert: 0.22 (Petrolether/Ethylacetat 5:1).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 7.33-7.41 (m, 1H), 7.19-7.29 (m, 1H), 6.81-6.92 (m, 4H), 5.81 (s, 1H), 4.31 (s, br., 1H).

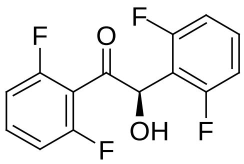
^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 194.7q, 161.6 (Dd, *J* = 251 Hz, *J* = 7.5 Hz)q, 160.5 (Dd, *J* = 257 Hz, *J* = 6.5 Hz)q, 134.1 (t, *J* = 10.6 Hz), 131.3 (t, *J* = 10.5 Hz), 113.7-114.8 (m)q, 112.3 (dd, *J* = 22.6 Hz, *J* = 3.3 Hz), 111.9 (d, *J* = 25.4 Hz), 71.1.

CD (CH_3CN): λ [nm] (Δε) = 202 (1.4), 204 (1.5), 213 (0.2), 220 (0.5), 239 (-1.3), 259 (0.3), 304 (-0.4).

UV/VIS (CH_3CN): λ_{max} [nm] (Abs. [%]) = < 200 (> 2.54), 237 (0.96); c = $11.5 \cdot 10^{-5}$ mol L^{-1}.

GC-MS: R_t(Benzoin) = 11.30 min (91 %), R_t(Benzil) = 11.58 min (9 %),
EI-MS (70 eV): m/z (%) 143 (73) [$C_7H_5F_2O^+$], 141 (100), 123 (9), 115 (2), 113 (15), 95 (12), 75 (14).

HPLC: (Chiralcel OD-H, Isohexan/2-Propanol 90:10, 0.5 mL min^{-1}, 40°C) (*R*) 18.17 min, (*S*) 19.79 min.



$C_{14}H_8F_4O_2$, FW: 284.21 g mol^{-1}

1,2-Bis-(2,3,5-trifluor-phenyl)-2-hydroxy-ethanon [**DA11**]. 2,3,5-Trifluor-benzaldehyd (**11**, 4.00 mmol, 640 mg) wird der **AAV III** folgend in 80 mL Reaktionsvolumen mit BAL (24 mg, 42.4 U) zum entsprechenden (*R*)-Benzoin umgesetzt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgt säulenchromatographisch. Es wird ein hellgelber Feststoff erhalten. Ausbeute 293 mg (46 %); *ee* 0 %; Smp. 72°C.

R_f-Wert: 0.37 (Isohexan/Ethylacetat 5:1).

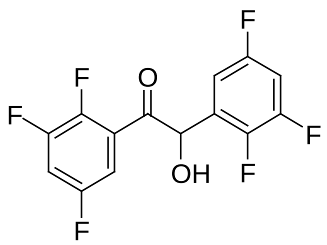
^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 7.35-7.40 (m, 1H), 7.12-7.20 (m, 1H), 6.86-6.95 (m, 1H), 6.72-6.78 (m, 1H), 6.03 (s, 1H), 4.35 (s, br., 1H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 194.4q, 158.0 (Ddd, *J* = 247 Hz, *J* = 9.9 Hz, *J* = 3.4 Hz)q, 157.9 (Ddd, *J* = 250 Hz, *J* = 9.5 Hz, *J* = 2.9 Hz)q, 150.9 (Ddd, *J* = 254 Hz, *J* = 15.5 Hz, *J* = 11.6 Hz)q, 150.7 (Ddd, *J* = 253 Hz, *J* = 14.7 Hz, *J* = 12.8 Hz)q, 146.6 (Ddd, *J* = 254.5 Hz, *J* = 14.2 Hz, *J* = 4.1 Hz)q, 145.8 (Ddd, *J* = 247.7 Hz, *J* = 13.3 Hz, *J* = 4.1 Hz)q, 127.7 (dd, *J* = 13.1 Hz, *J* = 8.4 Hz)q, 124.4 (dd, *J* = 12.2 Hz, *J* = 8.0 Hz)q, 111.9 (dd, *J* = 25.2 Hz, *J* = 3.3 Hz), 111.4 (dd, *J* = 27.2 Hz, *J* = 20.4 Hz),

111.1 (dt, *J* = 24.3 Hz, *J* = 1.5 Hz), 106.8 (dd, *J* = 27.3 Hz, *J* = 20.8 Hz), 73.6 (d, *J* = 8.0 Hz).

GC-MS: R_t(Benzil) = 10.38 min (15 %), R_t(Benzoin) = 10.44 min (85 %), EI-MS (70 eV): m/z (%) 318 (<1) [M^+-2], 161 (40), 159 (100), 133 (23), 131 (24), 113 (8), 81 (11).

HPLC: (Chiralcel OD-H, Isohexan/2-Propanol 98:2, 0.5 mL min^{-1}, 40°C) 32.99 min, 35.02 min.



$C_{14}H_6F_6O_2$, FW: 320.19 g mol^{-1}

*(*R*)-2-Hydroxy-1,2-bis-(3-methoxy-phenyl)-ethanon* [**DA15**]. Zu einer Lösung aus KPi-Puffer (160 mL, c = 50 mM, pH = 7.0, ThDP: c = 0.1 mM, Mg^{2+}: c = 2.0 mM) und DMSO (40 mL) wird 3-Methoxy-benzaldehyd (**15**, 12.00 mmol, 1.63 g, 1.46 mL) gegeben. Dieser Suspension wird BAL-Lyophylisat (3.5 mg; 6.13 U) zugefügt und das Gesamte bei Raumtemperatur 3 h gerührt. Anschließend wird die Suspension zentrifugiert, so dass der Hauptanteil des schlecht wasserlöslichen Produktes durch Dekantieren von der wässrigen Phase getrennt werden kann. Dem KPi-Puffer/DMSO-Gemisch wird dann nochmals 3-Methoxy-benzaldehyd (**15**, 12.00 mM, 1.63 g, 1.46 mL) sowie BAL-Lyophylisat (3.5 mg; 6.13 U) zugefügt und das Gesamte 3 h gerührt. Danach wird die Suspension dreimal mit Ethylacetat extrahiert, die gesammelten organischen Phasen mit dem Rohprodukt aus den ersten 12.00 mmol 3-Methoxy-benzaldehyd (**15**) vereinigt und das Gesamte wird mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Nach dem Trocknen mit Na_2SO_4 wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Die Reinigung erfolgt durch Umkristallisieren (Isohexan/Ethylacetat) bei -18°C. Es wird ein weißer Feststoff erhalten. Ausbeute 3.03 g (93 %); *ee* > 99 %; Smp. 35°C; $[\alpha]_D^{25}$ = -182.0 (0.2, $CHCl_3$); $[\phi]_D^{25}$ = -495.6 ($CHCl_3$).

R_f-Wert: 0.11 (Isohexan/Ethylacetat 5:1).

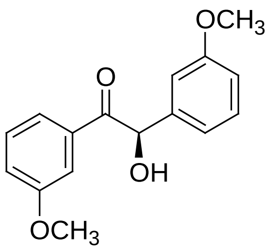
^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 7.46-7.51 (m, 2H), 7.22-7.34 (m, 2H), 7.07 (d, ^{3}J = 8.4, 1H), 6.94 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 6.86 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.82 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.90 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 4.54 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 3.81(s, 3H), 3.77 (s, 3H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 198.9q, 160.3q, 159.9q, 140.6q, 134.9q, 130.4, 129.9, 122.0, 120.7, 120.3, 114.3, 113.5, 113.3, 76.4, 55.6, 55.4.

GC-MS: R_t(Benzoin) = 14.02 min (37 %), R_t(Benzil) = 14.08 min (63 %),

EI-MS (70 eV): m/z (%) 272 (9) [M^+], 270 (3), 137 (34), 135 (100), 109 (31), 107 (21), 94 (11), 92 (14), 77 (24).

HPLC: (Chiralcel OD-H, Isohexan/2-Propanol 90:10, 0.5 mL min^{-1}, 40°C): (*R*) 41.49 min.



$C_{16}H_{16}O_4$, FW: 272.30 g mol^{-1}

*(*R*)-1,2-Bis-(3-fluor-phenyl)-2-hydroxyethanon* [**DA17**]. 3-Fluor-benzaldehyd (**17**, 8.10 mmol, 1.00 g, 859 µL) wird der **AAV III** folgend in 162 mL Reaktionsvolumen mit BAL (49 mg; 85.9 U) zum entsprechenden (*R*)-Benzoin umgesetzt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgt säulenchromatographisch. Es wird ein gelblicher Feststoff erhalten. Ausbeute 520 mg (52 %); *ee* 94 %; Smp. 71°C; $[\alpha]_D^{25}$ = -144.9 (0.7, $CHCl_3$); $[\phi]_D^{25}$ = -359.7 ($CHCl_3$).

R_f-Wert: 0.20 (Isohexan/Ethylacetat 10:1).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 7.68 (dt, *J* = 7.6 Hz, *J* = 1.3 Hz 1H), 7.61 (ddd, *J* = 9.2 Hz, *J* = 2.5 Hz, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.26-7.43 (m, 3H), 7.13 (dt, *J* = 7.7 Hz, *J* = 1.3 Hz, 1H), 6.95-7.06 (m, 2H), 5.91 (s, 1H), 4.50 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H).

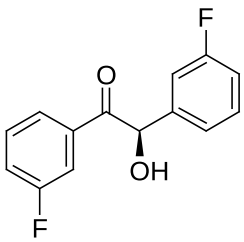
^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 197.6q, 163.3 (D, *J* = 248 Hz)q, 162.9 (D, *J* = 249 Hz)q, 141.0 (d, *J* = 7 Hz)q, 135.5 (d, *J* = 6 Hz)q, 131.1 (d, *J* = 8 Hz), 130.7 (d, *J* = 8 Hz), 125.1 (d, *J* = 3 Hz), 123.6 (d, *J* = 3 Hz), 121.4 (d, *J* = 21 Hz), 116.1 (d, *J* = 21 Hz), 116.0 (d, *J* = 23 Hz), 114.9 (d, *J* = 22 Hz), 76.0.

CD (CH_3CN): λ (Δε) [nm] = 212 (4.7), 216 (4.5), 222 (5.9), 246 (-6.1), 278 (1.0), 310 (-1.8).

UV/VIS (CH_3CN): λ_{max} [nm] (Abs. [%])= < 200 (> 0.40), 244 (0.16), 288 (0.03); c = $1.8 \cdot 10^{-5}$ mol L^{-1}.

GC-MS: R_t(Benzil) = 11.36 min (50 %), R_t(Benzoin) = 11.57 min (50 %),
EI-MS (70 eV): m/z (%) 246 (<1) [M^+-2], 125 (30), 123 (100), 97 (26), 95 (31), 77 (5), 75 (10).

HPLC: (Chiralpak AD, *n*-Hexane/2-Propanol 90:10, 0.8 mL min^{-1}, 20°C) (*S*) 21.56 min, (*R*) 31.42 min.



$C_{14}H_{10}F_2O_2$, FW: 248.22 g mol^{-1}

*(*R*)-1,2-Bis-(3-cyan-phenyl)-2-hydroxy-ethanon* [**DA18**]. 3-Cyan-benzaldehyd (**18**, 2.00 mmol, 262 mg) wird der **AAV III** folgend in 40 mL Reaktionsvolumen mit BAL (12 mg, 21.2 U) zum entsprechenden (*R*)-Benzoin umgesetzt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgt säulenchromatographisch. Es wird ein gelbes Öl erhalten. Ausbeute 99 mg (38 %); *ee*: n.b. (Eine vollständige Trennung der Enantiomeren konnte nicht erreicht werden; die Antrennung weißt aber auf einen sehr niedrigen *ee*-Wert hin.).

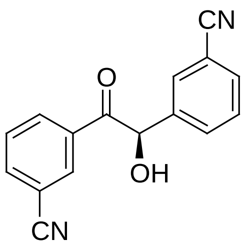
R_f-Wert: 0.06 (Isohexan/Ethylacetat 3:1).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 8.19 (s, 1H), 8.10 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.86 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 7.61 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 7.50 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 5.98 (s, 1H), 4.43 (br., s, 1H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 196.7q, 139.6q, 137.3, 134.2q, 133.0, 132.9, 132.8, 132.2, 131.4, 130.5, 130.2, 118.2q, 117.5q, 114.0q, 113.8q, 75.8.

GC-MS: Benzoin-Peak nicht eindeutig identifizierbar. R_t(Benzil) = 14.59 min, EI-MS (70 eV): m/z (%): 260 (<1) [M^+], 130 (100), 102 (32), 76 (5), 75 (9).

HPLC: (Chiralcel OD-H, Isohexan/2-Propanol 90:10, 0.5 mL min^{-1}, 40°C), Antrennung: 79.0 min, 81.0 min.



$C_{16}H_{10}N_2O_2$, MW: 262.26 g mol^{-1}

*(*R*)-2-Hydroxy-1,2-bis-(4-methoxy-phenyl)-ethanon* [**DA21**]. 4-Methoxy-benzaldehyd (**21**, 2.00 mmol, 272 mg, 243 µL) wird der **AAV III** folgend in 40 mL Reaktionsvolumen mit BAL (12 mg, 21.2 U) zum entsprechenden (*R*)-Benzoin umgesetzt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgt säulenchromatographisch. Es wird ein gelber Feststoff erhalten. Ausbeute 174 mg (64 %); *ee* > 99 %; Smp. 132°C; $[\alpha]_D^{25}$ = -86.5 (0.4, $CHCl_3$); $[\phi]_D^{25}$ = -235.5 ($CHCl_3$).

R_f-Wert: 0.11 (Petrolether/Ethylacetat 5:1).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 7.91 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.25 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.87 (d, *J* = 9.0, 2H), 6.85 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 5.86 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.76 (s, 3H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 197.5q, 164.2q, 159.8q, 132.0q, 131.8, 129.2, 126.5q, 114.7, 114.1, 75.4, 55.7, 55.4.

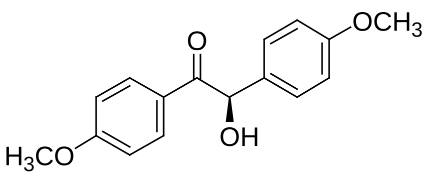
CD (CH_3CN): λ [nm] (Δε) = 206 (8.7), 210 (8.1), 218 (7.9), 230 (-23.4), 246 (6.2), 264 (2.1), 272 (3.5), 290 (-9.4), 314 (0.6), 340 (-0.2).

UV/VIS (CH_3CN): λ_{max} [nm] (Abs. [%]) = < 200 (> 1.05), 220 (0.53), 276 (0.46); c = $3.0 \cdot 10^{-5}$ mol L^{-1}.

GC-MS: R_t(Benzoin) = 14.60 min (60 %), R_t(Benzil) = 14.99 min (40 %), EI-MS (70 eV): m/z (%) 272 (2) [M^+], 256 (2), 137 (100), 135 (92), 109 (10), 107 (5), 94 (8), 92 (8), 77 (19).

HPLC: (Chiralcel OD-H, Isohexan/2-Propanol 90:10, 0.5 mL min^{-1}, 40°C): (*R*) 42.03 min.

Elementaranalyse: ber. (%) für $C_{16}H_{16}O_4$: C 70.57, H 5.92; gef.: C 70.3±0.2, H 6.35±0.11.



$C_{16}H_{16}O_4$, FW: 272.30 g mol^{-1}

*(*R*)-1,2-Bis-(4-brom-phenyl)-2-hydroxy-ethanon* [**DA22**]. 4-Brom-benzaldehyd (**22**, 5.40 mmol, 1.00 g) wird der **AAV III** folgend in 110 mL Reaktionsvolumen mit BAL (33 mg, 58.3 U) zum entsprechenden (*R*)-Benzoin umgesetzt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgt säulenchromatographisch. Es wird ein gelber Feststoff erhalten. Ausbeute 580 mg (58 %); *ee* > 99 %; Smp. 87°C; $[\alpha]_D^{25}$ = -18.4 (0.8, $CDCl_3$); $[\phi]_D^{25}$ = -68.1 ($CHCl_3$).

R_f-Wert: 0.16 (Isohexan/Ethylacetat 5:1).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 7.73 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.52 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.43 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.18 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 5.85 (s, 1H), 4.38 (s, br., 1H).

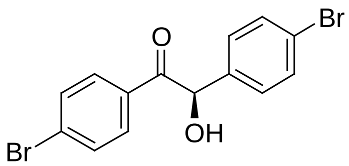
^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 197.8q, 137.8q, 132.5, 132.3, 132.2q, 130.6, 129.5q, 129.4, 123.0q, 75.7.

CD (CH_3CN): λ [nm] (Δε) = 206 (8.7), 210 (10.2), 224 (-9.6), 240 (5.7), 260 (-3.5), 280 (3.1), 318 (-1.4).

UV/VIS (CH_3CN): λ_{max} [nm] (Abs. [%]) = < 200 (> 0.48), 260 (0.20); c = $1.4 \cdot 10^{-5}$ mol L^{-1}.

GC-MS: R_t(Benzil) = 14.61 min (11 %), R_t(Benzoin) = 14.81 min (89 %), EI-MS (70 eV): m/z (%) 368 (<1) [M^+-2], 291 (3), 289 (3), 187 (63), 185 (100), 183 (76), 159 (7), 157 (27), 155 (20), 78 (22), 77 (41), 76 (18).

HPLC: (Chiralpak AD, *n*-Hexan/2-Propanol 90:10, 0.8 mL min^{-1}, 20°C) (*R*) 34.14 min.



$C_{14}H_{10}Br_2O_2$, FW: 370.04 g mol^{-1}

*(*R*)-1,2-Bis-(4-(trifluormethyl)-phenyl)-2-hydroxy-ethanon* [**DA24**]. 4-(Trifluormethyl)-benzaldehyd (**24**, 2.00 mmol, 348 mg, 273 µL) wird der **AAV III** folgend in 40 mL Reaktionsvolumen mit BAL (12 mg, 21.2 U) zum entsprechenden (*R*)-Benzoin umgesetzt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgt säulenchromatographisch. Es wird ein hellgelber Feststoff erhalten. Ausbeute 178 mg (51 %); *ee* 77 %; Smp. 77°C; $[\alpha]_D^{27}$ = -66.7 (0.9, $CHCl_3$, *ee* 76 %); $[\phi]_D^{27}$ = -232.3 ($CHCl_3$; *ee* 76 %).

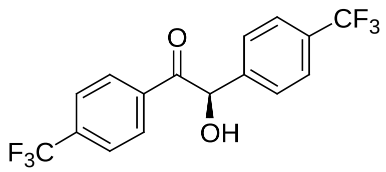
R_f-Wert: 0.15 (Isohexan/Ethylacetat 5:1).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 8.01 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.70 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.61 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.47 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.04 (s, 1H), 4.50 (s, br., 1H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 197.9q, 142.1q, 136.2q, 135.6 (q, *J* = 32.9 Hz)q, 131.3 (q, *J* = 32.7 Hz)q, 129.6, 128.3, 126.5 (q, *J* = 3.8 Hz), 126.2 (q, *J* = 3.6 Hz), 123.9 (Q, *J* = 272 Hz)q, 123.4 (Q, *J* = 273 Hz)q, 76.2.

GC-MS: R_t(Benzil) = 10.93 min (8 %), R_t(Benzoin) = 11.26 min (92 %), EI-MS (70 eV): m/z (%) 346 (<1) [M^+-2], 175 (19), 173 (100), 147 (2), 145 (38), 127 (15), 95 (4), 75 (3).

HPLC: (Chiralcel OD-H, Isohexan/2-Propanol 98:2, 0.5 mL min^{-1}, 40°C) (*R*) 50.05 min, (*S*) 54.46 min.



$C_{16}H_{10}F_6O_2$, FW: 348.24 g mol^{-1}

*(*R*)-2-Hydroxy-1,2-bis-(2,3-methylendioxy-phenyl)-ethanon* [**DA28**]. 2,3-Methylendioxy-benzaldehyd (7.48 mmol, 1.12 g) wird der **AAV III** folgend in 150 mL Reaktionsvolumen mit BAL (45 mg, 79.5 U) zum entsprechenden (*R*)-Benzoin umgesetzt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgt säulenchromatographisch. Es wird ein hellgelber Feststoff erhalten. Ausbeute 786 mg (70%); *ee* 97%; Smp. 96.1°C; $[\alpha]_D^{27}$ = n.b..

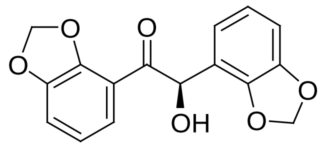
R_f-Wert: 0.14 (Isohexan/Ethylacetat 3:1).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 7.38 (dd, *J* = 7.9 Hz, *J* = 1.3 Hz, 1H), 6.94 (dd, *J* = 7.7 Hz, *J* = 1.3 Hz, 1H), 6.84 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.70-6.78 (m, 3H), 6.07 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 6.01 (s, br., 1H), 5.97 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 5.96 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 5.91 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 4.50 (s, br., 1H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 196.1q, 148.8q, 148.1q, 147.9q, 145.8q, 122.1, 121.9, 121.53, 121.50, 120.3q, 116.9q, 113.3, 109.0, 102.0sek, 101.3sek, 73.1.

GC-MS: R_t(Benzoin) = 15.07 min (69 %), R_t(Benzil) = 15.56 min (31 %), EI-MS (70 eV): m/z (%) 300 (14) [M^+], 298 (6), 284 (5), 151 (48), 149 (100), 123 (6), 121 (6), 93 (18), 91 (5), 77 (4).

HPLC: (Chiralcel OD-H, Isohexan/2-Propanol 90:10, 0.5 mL min^{-1}, 40°C) (*S*) 50.77 min, (*R*) 54.73 min.



$C_{16}H_{12}O_6$, FW: 300.26 g mol^{-1}

*(*R*)-1,2-Bis-(3,5-dimethoxy-phenyl)-2-hydroxy-ethanon* [**DA30**]. 3,5-Dimethoxy-benzaldehyd (**30**, 2.70 mmol, 450 mg) wird der **AAV III** folgend in 54 mL Reaktionsvolumen mit BAL (16 mg, 28.6 U) zum entsprechenden (*R*)-Benzoin umgesetzt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgt säulenchromatographisch. Es wird ein gelbes Öl erhalten. Ausbeute 370 mg (83 %); *ee* > 99 %; $[\alpha]_D^{27}$ = -118.1 (0.8, $CHCl_3$); $[\phi]_D^{27}$ = -392.5 ($CHCl_3$).

R_f-Wert: 0.47 (Isohexan/Ethylacetat 1:1).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 7.07 (d, *J* = 2.3 Hz, 2H), 6.61 (t, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.48 (d, *J* = 2.2 Hz, 2H), 6.36 (t, *J* = 2.2 Hz, 1H), 5.80 (s, br., 1H), 4.49 (s, br., 1H), 3,78 (s, 6H), 3.74 (s, 6H).

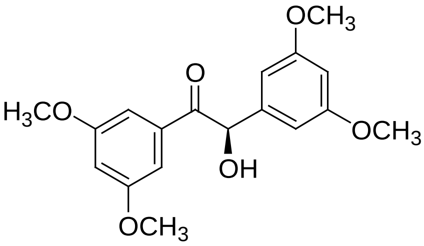
^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 198.7q, 161.5q, 161.0q, 141.3q, 135.4q, 107.1, 106.5, 105.9, 100.7, 76.5, 55.7, 55.6.

CD (CH_3CN): λ [nm] (Δε) = 209 (-20.9), 231 (9.8), 275 (-6.0), 302 (-1.1), 325 (-2.7).

UV/VIS (CH_3CN): λ_{max} [nm] (Abs. [%]) = 203 (0.50), 222 (0.28), 270 (0.24); c = $1.2 \cdot 10^{-5}$ mol L^{-1}..

GC/MS: R_t(Benzoin) = 16.19 min (88 %), R_t(Benzil) = 16.45 min (12 %),
EI-MS (70 eV): m/z (%) 332 (3) [M^+], 330 (2), 316 (2), 167 (31), 165 (100), 139 (34), 137 (20), 124 (8), 122 (17), 109 (4), 107 (10), 94 (3), 92 (5), 77 (10).

HPLC: (Chiralcel OD-H, Isohexan/2-Propanol 90:10, 0.5 mL min^{-1}, 40°C) (*R*) 55.28 min.



$C_{18}H_{20}O_6$, FW: 332.35 g mol^{-1}

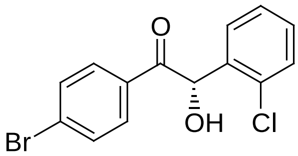
6.2.5 Enzymatische Synthese von unsymmetrischen (*S*)-Benzoinen durch Racematspaltung

*(*S*)-1-(4-Brom-phenyl)-2-(2-chlor-phenyl)-2-hydroxy-ethanon* [**(*S*)-D22A2**]. Bei Raumtemperatur werden zu einer Lösung aus KPi-Puffer (24 mL, c = 50 mM, pH = 7.0, ThDP: c = 0.1 mM, Mg^{2+}: c = 2.0 mM) und DMSO (6.0 mL) racemisches 1-(4-Brom-phenyl)-2-(2-chlor-phenyl)-2-hydroxy-ethanon (***rac*-D22A2**, 0.30 mmol, 98 mg, c = 10 mM,) und Acetaldehyd (6.00 mmol, 264 mg, 339 µL, c = 200 mM) gegeben. Der so entstehenden Suspension wird BAL-Lyophylisat (60 mg; 105 U) zugefügt und das Gesamte bei Raumtemperatur gerührt. Da nach 21 h eine HPLC-Analyse den vollständigen Umsatz des (*R*)-Enantiomers indiziert, wird die Reaktion durch dreimaliges Extrahieren der Suspension mit Ethylacetat beendet. Die gesammelten organischen Phasen werden mit Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird in 5.0 mL Diethylether aufgenommen und diese Lösung mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen um Rückstände von DMSO zu entfernen. Die Diethylether-Phase wird mit Na_2SO_4 getrocknet und das Rohprodukt durch Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck erhalten. Reinigung des (*S*)-Benzoins und Abtrennung des (*R*)-1-(4-Brom-phenyl)-2-hydroxy-propanons (**40**) und des (*R*)-1-(2-Chlor-phenyl)-2-hydroxy-propanons (**41**) erfolgt durch Säulenchromatographie (Isohexan/Ethylacetat 10:1). Es wird ein gelber Feststoff erhalten. Ausbeute 28 mg (29 %); *ee* 79 %; Smp. 80°C; $[\alpha]_D^{23}$ = +73.6 (1.0, $CHCl_3$); $[\phi]_D^{23}$ = +239.6 ($CHCl_3$).

CD (CH_3CN): λ [nm] (Δε) = 202 (-3.5), 219 (4.7), 230 (-5.3), 259 (13.8), 285 (-0.9), 323 (0.9).

HPLC: (Chiralcel OD-H, Isohexan/2-Propanol 95:5, 0.5 mL min^{-1}, 40°C) (*S*) 36.97 min, (*R*) 62.14 min.

Der R_f-Wert sowie die NMR-, GC-MS- und UV/VIS-Daten entsprechen denen der Verbindung **D22A2**.



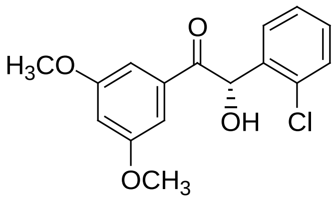
$C_{14}H_{10}BrClO_2$, FW: 325.59 g mol^{-1}

*(*S*)-2-(2-Chlor-phenyl)-1-(3,5-dimethoxy-phenyl)-2-hydroxy-ethanon* [**(*S*)-D30A2**]. Bei Raumtemperatur werden zu einer Lösung aus KPi-Puffer (40 mL, c = 50 mM, pH = 7.0, ThDP: c = 0.1 mM, Mg^{2+}: c = 2.0 mM) und DMSO (10 mL) racemisches 2-(2-Chlor-phenyl)-1-(3,5-dimethoxy-phenyl)-2-hydroxy-ethanon (***rac*-D30A2**, 0.50 mmol, 153 mg, c = 10 mM,) und Acetaldehyd (9.76 mmol, 430 mg, 548 µL, c = 195 mM,) gegeben. Der so entstehenden Suspension wird BAL-Lyophylisat (50 mg; 87.5 U) zugefügt und das Gesamte bei Raumtemperatur gerührt. Nach 10 h wird Acetaldehyd (4.40 mmol, 194 mg, 247 µL) und nach 27 h BAL-Lyophylisat (30 mg; 52.5 U) zugegeben. Da nach 52 h eine HPLC-Analyse den vollständigen Umsatz des (*R*)-Enantiomers indiziert, wird die Suspension dreimal mit je 20 mL Ethylacetat extrahiert. Die gesammelten organischen Phasen werden mit Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird in 5.0 mL Diethylether aufgenommen und diese Lösung mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen um Rückstände von DMSO zu entfernen. Die Diethylether-Phase wird mit Na_2SO_4 getrocknet und das Rohprodukt durch Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck erhalten. Reinigung des (*S*)-Benzoins **(*S*)-D30A2** und Abtrennung des (*R*)-1-(2-Chlor-phenyl)-2-hydroxy-propanons (**41**) und des (*R*)-1-(3,5-Dimethoxy-phenyl)-2-hydroxy-propanons (**42**) erfolgt durch Säulenchromatographie (zunächst Isohexan/Ethylacetat 10:1, dann Isohexan/Ethylacetat 5:1). Es wird ein hellgelber Feststoff erhalten. Ausbeute 65 mg (42 %); *ee* > 99 %; Smp. 69°C; $[\alpha]_D^{23}$ = +268.4 (1.0, $CHCl_3$); $[\phi]_D^{23}$ = +823.3 ($CHCl_3$).

CD (CH_3CN): λ [nm] (Δε) = 230 (-4.6), 265 (8.4), 300 (0.0), 337 (1.4).

HPLC: (Chiralcel OD-H, Isohexan/2-Propanol 90:10, 0.5 mL min^{-1}, 40°C) (*S*) 29.99 min, (*R*) 47.83 min.

Der R_f-Wert sowie die NMR-, GC-MS-, und UV/VIS-Daten entsprechen denen der Verbindung **D30A2**.



$C_{16}H_{15}ClO_4$; FW: 306.75 g mol^{-1}

*(*R*)-1-(2-Chlor-phenyl)-2-hydroxy-propan-1-one* [**41**]. Die Verbindung wird als Nebenprodukt bei der Synthese von **(*S*)-D30A2** erhalten. Es handelt sich um ein gelbes Öl. Ausbeute n.b.; *ee* > 99 %; $[\alpha]_D^{25}$ = +86.6 (1.0, $CHCl_3$); $[\phi]_D^{25}$ = +159.9 ($CHCl_3$).

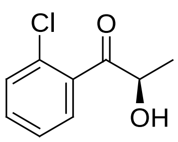
R_f-Wert: 0.34 (Isohexan/Ethylacetat 5:1).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 7.44-7.47 (m, 3H), 7.33-7.41 (m, 1H), 5.10 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.69 (s, br, 1H), 1.33 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 205.1q, 136.0q, 132.6, 131.6q, 131.0, 129.3, 127.2, 72.4, 20.2.

GC-MS: R_t = 9.33 min, EI-MS (70 eV): m/z (%): 149 (8) [M^+-Cl], 143 (11), 141 (67), 139 (100), 115 (2), 113 (14), 111 (24), 77 (26).

HPLC: (Chiralcel OB, Isohexan/2-Propanol 98:2, 0.75 mL min^{-1}, 20°C) (*R*) 34.56 min.



$C_9H_9ClO_2$, FW: 184.62 g mol^{-1}

*(*R*)-1-(3,5-Dimethoxy-phenyl)-2-hydroxy-propan-1-one* [**42**]. Die Verbindung wird als Nebenprodukt bei der Synthese von **(*S*)-D30A2** erhalten. Es handelt sich um ein gelbes Öl. Ausbeute n.b.; *ee* 97.5 %; $[\alpha]_D^{22}$ = +64.0 (0.6, $CHCl_3$); $[\phi]_D^{22}$ = +134.5 ($CHCl_3$).

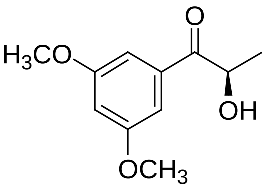
R_f-Wert: 0.14 (Isohexan/Ethylacetat 5:1).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 7.03 (d, *J* = 2.3 Hz, 2H), 6.69 (t, *J* = 2.3 Hz, 1H), 5.09 (quin, *J* = 6.7 Hz, 1H), 3.84 (s, 6H), 3.76 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 1.44 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 202.4q, 161.2q, 135.3q, 106.6, 106.1, 69.6, 55.8, 22.6.

GC-MS: R_t = 11.28 min, EI-MS (70 eV): m/z (%) 210 (32) [M^+], 167 (15), 165 (100), 139 (19), 137 (22), 124 (6), 122 (20), 109 (3), 107 (10), 77 (7).

HPLC: (Chiralcel OD-H, Isohexan/2-Propanol 90:10, 0.5 mL min^{-1}, 40°C) (*S*) 16.74, (*R*) 20.42 min.



$C_{11}H_{14}O_4$, FW: 210.23 g mol^{-1}

6.3 Chemische Synthesen von Benzoinen

6.3.1 Chemische Synthese unsymmetrischer Benzoine nach Hünig[14]

Synthese trimethylsilyl-geschützter Cyanhydrine

AAV IV: Benzaldehyd oder das entsprechende Benzaldehyd-Derivat (1 Äquiv.) wird zusammen mit Trimethylsilyl-cyanid (1.1 Äquiv.) und einer Mikrospatelspitze trockenem Zinkiodid 3 h auf 60°C erhitzt. Nach dem Abkühlen wird das Rohprodukt durch Säulen-chromatographie gereinigt. Die Chromatographie wird auf einer möglichst kurzen Chromatographiesäule durchgeführt, um das Ausmaß der Produktzersetzung durch Abspaltung der Trimethylsilyl-Gruppe niedrig zu halten. In den Fällen, in denen die

Zersetzung durch die Chromatographie so nicht verhindert werden kann, wird das Rohprodukt ohne weitere Reinigung weiterverarbeitet.

Phenyl-trimethylsilanyloxy-acetonitril [**1a**]. Benzaldehyd (**1**, 3.77 mmol, 400 mg, 383 µL) wird mit Trimethylsilyl-cyanid (4.15 mmol, 412 mg, 520 µL) der **AAV IV** folgend zum entsprechenden trimethylsilyl-geschützten Cyanhydrin umgesetzt. Es wird eine farblose Flüssigkeit erhalten. Ausbeute 545 mg (70 %).

R_f-Wert: 0.50 (Isohexan/Ethylacetat 10:1).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 7.41-7.50 (m, 5H), 5.51 (s, 1H), 0.26 (s, 9H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 136.5q, 129.6, 129.2, 126.6, 119.4q, 63.9, 0.0.

GC-MS: R_t = 9.03 min, EI-MS (70 eV): m/z (%): 205 (19) [M^+], 190 (100), 116 (13), 105 (10), 89 (6), 84 (12), 77 (3).



$C_{11}H_{15}NOSi$, FW: 205.33 g mol^{-1}

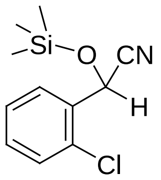
(2-Chlor-phenyl)-trimethylsilanyloxy-acetonitril [**2a**]. 2-Chlor-benzaldehyd (**2**, 3.56 mmol, 500 mg, 400 µL) wird mit Trimethylsilyl-cyanid (3.92 mmol, 389 mg, 491 µL) der **AAV IV** folgend zum entsprechenden trimethylsilyl-geschützten Cyanhydrin umgesetzt. Es wird ein gelbes Öl erhalten. Ausbeute 560 mg (66 %).

R_f-Wert: 0.82 (Isohexan/Ethylacetat 5:1).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 7.72-7.76 (m, 1H), 7.33-7.43 (m, 3H), 5.82 (s, 1H), 0.27 (s, 9H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 134.1q, 132.2q, 130.8, 129.9, 128.5, 127.7, 118.5q, 60.9, -0.1.

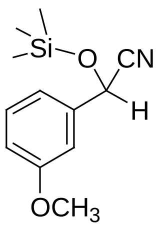
GC-MS: R_t = 9.93 min, EI-MS (70 eV): m/z (%): 239 (<1) [M^+], 226 (37), 224 (100), 152 (3), 150 (9), 141 (3), 139 (11), 125 (2), 123 (5), 84 (16).



$C_{11}H_{14}ClNOSi$, FW: 239.77 g mol^{-1}

(3-Methoxy-phenyl)-trimethylsilanyloxy-acetonitril [**15a**]. 3-Methoxy-benzaldehyd (**15**, 2.94 mmol, 400 mg, 358 µL) wird mit Trimethylsilyl-cyanid (3.20 mmol, 317 mg, 400 µL) der **AAV IV** folgend zum entsprechenden trimethylsilyl-geschützten Cyanhydrin umgesetzt. Es wird eine gelbliche Flüssigkeit erhalten. Ausbeute 581 mg (84 %).

R_f-Wert:	0.41 (Petrolether/Ethylacetat 10:1).
^{1}H-NMR ($CDCl_3$):	δ = 7.33 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.02-7.06 (m, 2H), 6.93 (dd, *J* = 8.1 Hz, *J* = 2.5 Hz, 1H), 5.48 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 0.25 (s, 9H).
^{13}C-NMR ($CDCl_3$):	δ = 160.2q, 137.9q, 130.2, 119.3q, 118.7, 115.1, 112.0, 63.7, 55.5, 0.0.
GC-MS:	R_t = 10.39 min, EI-MS (70 eV): m/z (%): 235 (35) [M^+], 220 (100), 205 (4), 146 (22), 135 (13), 116 (5), 103 (4), 84 (12), 73 (5).



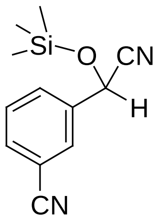
$C_{12}H_{17}NO_2Si$, FW: 235.35 g mol^{-1}

(3-Cyan-phenyl)-trimethylsilanyloxy-acetonitril [**18a**]. 3-Cyan-benzaldehyd (**18**, 1.00 mmol, 131 mg) wird mit Trimethylsilyl-cyanid (1.10 mmol, 109 mg, 138 µL) der **AAV IV** folgend zum entsprechenden trimethylsilyl-geschützten Cyanhydrin umgesetzt. Als Rohprodukt wird ein gelbes Öl erhalten. Dieses wird ohne Reinigung weiterverwendet. Ausbeute n.b..

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 7.79 (s, 1H), 7.72 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.57 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 5.54 (s, 1H), 0.29 (s, 9H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 138.0q, 133.1, 130.6, 130.1, 129.9, 118.5q, 118.3q, 113.4q, 62.7, -0.1.

GC-MS: R_t = 10.66 min, EI-MS (70 eV): m/z (%): 230 (4) [M^+], 215 (100), 141 (4), 130 (6), 114 (6), 112 (3), 84 (24).



$C_{12}H_{14}N_2OSi$, MW = 230.34 g mol^{-1}

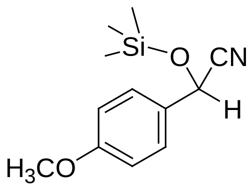
(4-Methoxy-phenyl)-trimethylsilanyloxy-acetonitril [**21a**]. 4-Methoxy-benzaldehyd (**21**, 2.94 mmol, 400 mg, 358 µL) wird mit Trimethylsilyl-cyanid (3.20 mmol, 317 mg, 400 µL) der **AAV IV** folgend zum entsprechenden trimethylsilyl-geschützten Cyanhydrin umgesetzt. Es wird eine hellgelbe Flüssigkeit erhalten. Ausbeute 503 mg (73 %).

R_f-Wert: 0.43 (Isohexan/Ethylacetat 10:1).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 7.40 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.93 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 5.45 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 0.22 (s, 9H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 160.6q, 128.7q, 128.2, 119.6q, 114.5, 63.6, 55.6, 0.0.

GC-MS: R_t = 10.66 min, EI-MS (70 eV): m/z (%): 235 (90) [M^+], 220 (93), 209 (21), 204 (18), 146 (100), 135 (59), 105 (34), 103 (28), 91 (24), 73 (38).



$C_{12}H_{17}NO_2Si$, FW: 235.35 g mol^{-1}

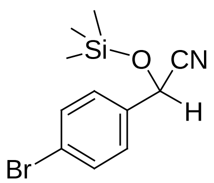
(4-Brom-phenyl)-trimethylsilanyloxy-acetonitril [**22a**]. 4-Brom-benzaldehyd (**22**, 18.90 mmol, 3.50 g) wird mit Trimethylsilyl-cyanid (20.79 mmol, 2.06 g, 2.60 mL) der **AAV IV** folgend zum entsprechenden trimethylsilyl-geschützten Cyanhydrin umgesetzt. Es wird eine rötliche Flüssigkeit erhalten. Ausbeute: 4.08 g (76 %).

R_f-Wert: 0.66 (Isohexan/Ethylacetat 5:1).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 7.56 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.36 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 5.46 (s, 1H), 0.25 (s, 9H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 135.5q, 132.3, 128.2, 123.7q, 118.9q, 63.2, -0.1.

GC-MS: R_t = 10.73 min, EI-MS (70 eV): m/z (%) 285 (17) [M^+], 283 (17) [M^+], 270 (100), 268 (100), 196 (32), 194 (32), 185 (13), 183 (13), 117 (19), 105 (21), 84 (35), 73 (10).



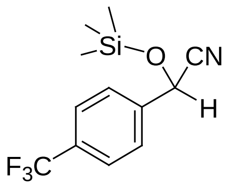
$C_{11}H_{14}BrNOSi$, FW: 284.22 g mol^{-1}

(4-Trifluoromethyl-phenyl)-trimethylsilanyloxy-acetonitril [**24a**]. 4-Trifluormethyl-benzaldehyd (**24**, 1.00 mmol, 174 mg, 137 µL) wird mit Trimethylsilyl-cyanid (1.10 mmol, 109 mg, 138 µL) der **AAV IV** folgend zum entsprechenden trimethylsilyl-geschützten Cyanhydrin umgesetzt. Als Rohprodukt wird ein gelbes Öl erhalten. Dieses wird ohne Reinigung weiterverwendet. Ausbeute n.b..

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 7.70 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.62 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 5.56 (s, 1H), 0.28 (s, 9H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 140.2q, 126.8, 126.2 (q, *J* = 3.8 Hz), 118.7q, 63.2, -0.1; Aufgrund zu niedriger Intensität konnten die Signale der Kohlenstoffatome $F_3\underline{C}$ und F_3C-$\underline{C}$ nicht identifiziert werden.

GC-MS: R_t = 8.92 min, EI-MS (70 eV): m/z (%) 273 (5) [M^+], 258 (100), 184 (5), 173 (10), 155 (12), 145 (6), 134 (11), 84 (31), 73 (5).



$C_{12}H_{14}F_3NOSi$, FW: 273.33 g mol^{-1}

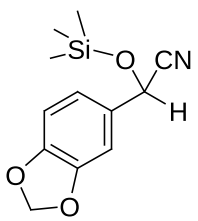
(3,4-Methylendioxy-phenyl)-trimethylsilanyloxy-acetonitril [**29a**]. 3,4-Methylendioxy-benz-aldehyd (**29**, 2.00 mmol, 300 mg) wird mit Trimethylsilyl-cyanid (2.20 mmol, 218 mg, 275 µL) der **AAV IV** folgend zum entsprechenden trimethylsilyl-geschützten Cyanhydrin umgesetzt. Es wird eine gelbe Flüssigkeit erhalten. Ausbeute 172 mg (34 %).

R_f-Wert: 0.68 (Isohexan/Ethylacetat 5:1).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 6.97 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 6.93 (dd, *J* = 8.0 Hz, *J* = 1.1 Hz, 1H), 6.82 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.01 (m, 2H), 5.40 (s, 1H), 0.24 (s, 9H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 148.7q, 148.5q, 130.5q, 120.5, 119.4q, 108.6, 107.2, 101.7sek, 63.8, 0.0.

GC-MS: R_t = 11.17 min, EI-MS (70 eV): m/z (%) 249 (63) [M^+], 234 (68), 223 (6), 204 (18), 191 (5), 174 (6), 160 (100), 149 (24), 130 (6), 102 (11), 84 (9), 73 (15).



$C_{12}H_{15}NO_3Si$, FW: 249.34 g mol^{-1}

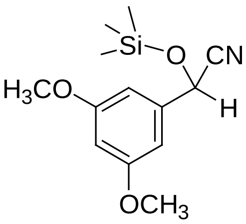
(3,5-Dimethoxy-phenyl)-trimethylsilanyloxy-acetonitril [**30a**]. 3,5-Dimethoxy-benzaldehyd (**30**, 21.04 mmol, 3.50 g) wird mit Trimethylsilyl-cyanid (23.14 mmol, 2.30 g, 2.89 mL) der **AAV IV** folgend zum entsprechenden trimethylsilyl-geschützten Cyanhydrin umgesetzt. Es wird eine hellgelbe Flüssigkeit erhalten. Ausbeute 4.10 g (73 %).

R_f-Wert: 0.42 (Isohexan/Ethylacetat 5:1).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 6.62 (d, *J* = 2.0 Hz, 2H), 6.46 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 5.42 (s, 1H), 3.82 (s, 6H), 0.25 (s, 9H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 161.4q, 138.6q, 119.3q, 104.5, 101.3, 63.7, 55.6, -0.1.

GC-MS: R_t = 11.60 min, EI-MS (70 eV): m/z (%): 265 (85) [M^+], 250 (100), 235 (8), 176 (39), 165 (12), 138 (7), 84 (12), 73 (9).



$C_{13}H_{19}NO_3Si$, FW: 265.38 g mol^{-1}

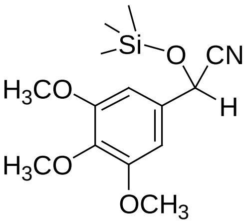
(3,4,5-Trimethoxy-phenyl)-trimethylsilanyloxy-acetonitril [**31a**]. 3,4,5-Trimethoxy-benzaldehyd (**31**, 4.00 mmol, 785 mg) wird mit Trimethylsilyl-cyanid (4.40 mmol, 437 mg, 550 µL) der **AAV IV** folgend zum entsprechenden trimethylsilyl-geschützten Cyanhydrin umgesetzt. Es wird ein gelbes Öl erhalten. Ausbeute 480 mg (41 %).

R_f-Wert: 0.34 (Isohexan/Ethylacetat 3:1).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 6.68 (s, 2H), 5.42 (s, 1H), 3.89 (s, 6H), 3.86 (s, 3H), 0.25 (s, 9H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 153.8q, 138.9q, 131.9q, 119.3q, 103.6, 63.9, 61.1, 56.4, 0.0.

GC-MS: R_t = 12.15 min, EI-MS (70 eV): m/z (%): 295 (100) [M^+], 280 (36), 269 (6), 206 (90), 196 (13), 181 (15), 165 (43), 153 (10), 125 (5), 84 (7), 73 (15).



$C_{14}H_{21}NO_4Si$, FW: 295.41 g mol^{-1}

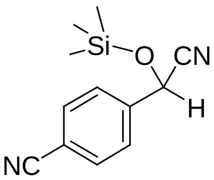
(4-Cyan-phenyl)-trimethylsilanyloxy-acetonitril [**43a**]. 4-Cyan-benzaldehyd (**43**, 4.58 mmol, 600 mg) wird mit Trimethylsilyl-cyanid (5.04 mmol, 500 mg, 631 µL) der **AAV IV** folgend zum entsprechenden trimethylsilyl-geschützten Cyanhydrin umgesetzt. Es wird ein gelbes Öl erhalten. Ausbeute 196 mg (19 %).

R_f-Wert: 0.42 (Petrolether/Ethylacetat 5:1).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 7.73 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.61 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 5.56 (s, 1H), 0.27 (s, 9H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 141.3q, 132.9, 127.0, 118.4q, 118.3q, 113.4q, 62.9, -0.2.

GC-MS: R_t = 10.89 min, EI-MS (70 eV): m/z (%): 230 (13) [M^+], 215 (100), 141 (10), 130 (9), 114 (14), 84 (54), 73 (7).



$C_{12}H_{14}N_2OSi$, FW: 230.34 g mol^{-1}

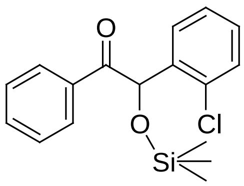
Synthese trimethylsilyl-geschützter, gemischter, racemischer Benzoine

AAV V: Bei einer Temperatur von -78°C wird zu einer Lösung von Di*iso*propylamin (1.1 Äquiv.) in absolutem THF (1.6 mL $mmol^{-1}$) Butyllithium (1.6 M in Hexan, 1.1 Äquiv.) gegeben. Nach 15 min wird das trimethylsilyl-geschützte Cyanhydrin (1.0 Äquiv.) gelöst in absolutem THF (0.5 mL $mmol^{-1}$) zugetropft und das Reaktionsgemisch 30 min gerührt. Anschließend wird das Benzaldehyd-Derivat (1.0 Äquiv.) gelöst in absolutem THF (0.5 mL $mmol^{-1}$) zugegeben. Über einen Zeitraum von 2 h wird auf Raumtemperatur erwärmt. Dann wird gesättigte NH_4Cl-Lösung (1.0 mL $mmol^{-1}$ Cyanhydrin) zugegeben und das Gesamte einige Minuten gerührt. Die entstehende Suspension wird dreimal mit Ethylacetat extrahiert, die gesammelten organischen Phasen mit Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt. In einigen Fällen in denen eine Analyse des Rohproduktes auf einen schlechten Reaktionsverlauf hinweist (hoher Anteil von Nebenprodukten und/oder geringer Anteil des Produktes) wird das Rohprodukt ohne weitere Reinigung beim nächsten Reaktionsschritt eingesetzt.

2-(2-Chlor-phenyl)-1-phenyl-2-trimethylsilanyloxy-ethanon [***rac*-D1A2b**]. Der **AAV V** folgend werden Phenyl-trimethylsilanyloxy-acetonitril (**1a**, 1.46 mmol, 300 mg) und 2-Chlor-benzaldehyd (**2**, 1.46 mmol, 205 mg, 164 µL) zum entsprechenden trimethylsilyl-geschützten, gemischten, racemischen Benzoin umgesetzt. Es wird ein gelbes Öl erhalten. Ausbeute 307 mg (66 %).

R_f-Wert:	0.57 (Isohexan/Ethylacetat 5:1).
^{1}H-NMR ($CDCl_3$):	δ = 7.98 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.49-7.51 (m, 2H), 7.40 (td, *J* = 7.7 Hz, *J* = 0.7 Hz, 2H), 7.37 (dd, *J* = 7.3 Hz, *J* = 2.9 Hz 1H), 7.20-7.24 (m, 2H), 6.48 (s, 1H), 0.18 (s, 9H).
^{13}C-NMR ($CDCl_3$):	δ = 197.2q, 136.9q, 135.3q, 133.3, 132.9q, 129.78, 129.80, 128.8, 128.6, 127.5, 73.8, 0.3.[98]

GC-MS: R_t = 12.85 min, EI-MS (70 eV): m/z (%): 318 (<1) [M^+], 305 (4), 303 (10), 215 (43), 213 (100), 165 (11), 105 (12), 77 (17), 73 (71).



$C_{17}H_{19}ClO_2Si$, FW: 318.87 g mol^{-1}

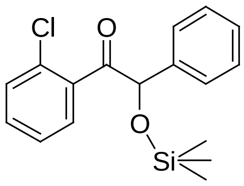
1-(2-Chlor-phenyl)-2-phenyl-2-trimethylsilanyloxy-ethanon [***rac*-D2A1b**]. Bei einer Temperatur von -78°C wird zu einer Lösung von Di*iso*propylamin (1.83 mmol, 185 mg, 257 µL) in absolutem THF (3.0 mL) Butyllithium (1.6 M in Hexan, 1.83 mmol, 1.15 mL) gegeben. Nach 15 min wird (2-Chlor-phenyl)-trimethylsilanyloxy-acetonitril (**2a**, 1.67 mmol, 400 mg) gelöst in absolutem THF (1.0 mL) zugetropft und das Reaktionsgemisch 30 min gerührt. Anschließend wird Benzaldehyd (**1**, 1.67 mmol, 177 mg, 170 µL) zugegeben. Im Dewar lässt man das Gemisch langsam auf 0°C erwärmen. Dabei wird alle 30 min eine Probe des gemisches mittels GC-MS-Analyse untersucht. Nach 90 min zeigt die Analyse die vollständige Umsetzung der Substrate an. Durch Zugabe von gesättigter NH_4Cl-Lösung wird die Reaktion gestoppt und das Gesamte einige Minuten gerührt. Die entstehende Suspension wird dreimal mit Ethylacetat extrahiert, die gesammelten organischen Phasen mit Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck bei minimaler Wärmezufuhr entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt. Es wird ein gelbes Öl erhalten. Ausbeute 306 mg (57 %).

R_f-Wert: 0.55 (Isohexan/Ethylacetat 5:1).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 7.28-7.35 (m, 7H), 7.16 (td, *J* = 7.6 Hz, *J* = 1.3 Hz, 1H), 7.04 (dd, *J* = 7.7 Hz, *J* = 1.5 Hz 1H), 5.80 (s, 1H), 0.12 (s, 9H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 202.0q, 138.2q, 138.1q, 131.3, 130.1, 129.4, 128.7, 128.5, 127.3, 126.4, 80.4, 0.2.[98]

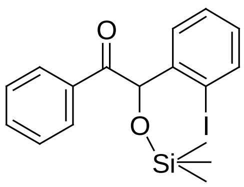
GC-MS: R_t = 12.69 min, EI-MS (70 eV): m/z (%): 318 (<1) [M^+], 305 (5), 303 (14), 215 (<1), 213 (3), 179 (100), 165 (6), 141 (1), 139 (3), 73 (23).



$C_{17}H_{19}ClO_2Si$, FW: 318.87 g mol^{-1}

2-(2-Iod-phenyl)-1-phenyl-2-trimethylsilanyloxy-ethanon [***rac*-D1A6b**]. Der **AAV V** folgend werden Phenyl-trimethylsilanyloxy-acetonitril (**1a**, 0.86 mmol, 177 mg) und 2-Iod-benzaldehyd (**6**, 0.86 mmol, 200 mg) zum entsprechenden trimethylsilyl-geschützten, gemischten, racemischen Benzoin umgesetzt. Es wird eine hellgelbe Flüssigkeit erhalten. Ausbeute 263 mg (75 %).

R_f-Wert:	0.32 (Isohexan/Ethylacetat 20:1).
^{1}H-NMR ($CDCl_3$):	δ = 7.96 (dt, *J* = 7.5 Hz, *J* = 1.6 Hz, 2H), 7.85 (tt, *J* = 8.0 Hz, *J* = 1.1 Hz, 1H), 7.47-7.55 (m, 2H), 7.43 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 7.31 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.98 (tt, *J* = 7.6 Hz, *J* = 1.8 Hz, 1H), 6.28 (s, 1H), 0.18 (s, 9H).
^{13}C-NMR ($CDCl_3$):	δ = 197.7q, 141.6q, 139.9, 135.5q, 133.3, 130.3, 129.8, 129.0, 128.7, 126.5, 99.8q, 81.1, 0.7.
GC-MS:	R_t = 13.73 min, EI-MS (70 eV): m/z (%) 395 (3) [M^+-15], 305 (100), 177 (7), 165 (14), 105 (14), 77 (20), 73 (79).



$C_{17}H_{19}IO_2Si$; FW: 410.23 g mol^{-1}

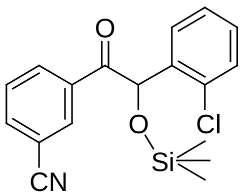
2-(2-Chlor-phenyl)-1-(3-cyan-phenyl)-2-trimethylsilanyloxy-ethanon [***rac*-D18A2b**]. Der **AAV V** folgend werden (3-Cyan-phenyl)-trimethylsilanyloxy-acetonitril (**18a Rohprodukt**, theor.: 2.00 mmol, 461 mg) und 2-Chlor-benzaldehyd (**2**, 2.00 mmol, 281 mg, 225 µL) zum entsprechenden trimethylsilyl-geschützten, gemischten, racemischen Benzoin umgesetzt. Als Rohprodukt wird ein gelbes Öl erhalten, das ohne Aufreinigung im nächsten Syntheseschritt eingesetzt wird. Ausbeute n.b.

R_f-Wert: 0.14 (Petrolether/Ethylacetat 10:1).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 8.26 (dd, *J* = 1.9 Hz, *J* = 1.5 Hz, 1H), 8.16 (ddd, *J* = 8.0 Hz, *J* = 1.7 Hz, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.77 (dt, *J* = 7.9 Hz, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.54 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.47-7.50 (m, 1H), 7.36-7.39 (m, 1H), 7.22-7.31 (m, 2H), 6.29 (s, 1H), 0.15 (s, 9H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 195.4q, 136.20q, 136.16q, 136.0, 132.9, 132.8q, 132.7, 130.2, 130.0, 129.7, 129.5, 127.7, 118.0q, 113.1q, 74.7, 0.2.

GC-MS: R_t = 13.90 min, EI-MS (70 eV): m/z (%) 343 (<1) [M^+], 330 (8), 328 (20), 215 (65), 213 (100), 190 (14), 175 (4), 141 (3), 139 (7), 130 (7), 104 (9), 102 (14), 75 (24), 73 (94).



$C_{18}H_{18}ClNO_2Si$; FW: 343.88 g mol^{-1}

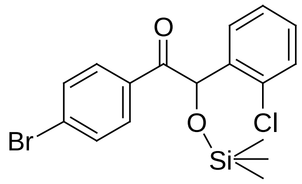
1-(4-Bromo-phenyl)-2-(2-chloro-phenyl)-2-trimethylsilanyloxy-ethanon [***rac*-D22A2b**]. Der **AAV V** folgend werden (4-Brom-phenyl)-trimethylsilanyloxy-acetonitril (**22a**, 10.10 mmol, 2.87 g) und 2-Chlor-benzaldehyd (**2**, 10.10 mmol, 1.42 g, 1.14 mL) zum entsprechenden trimethylsilyl-geschützten, gemischten, racemischen Benzoin umgesetzt. Es wird eine rot-orange Flüssigkeit erhalten. Ausbeute 3.38 g (84 %).

R_f-Wert: 0.55 (Isohexan/Ethylacetat 20:1).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 7.84 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.54 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.44-7.48 (m, 1H), 7.36-7.39 (m, 1H), 7.23-7.26 (m, 2H), 6.36 (s, 1H), 0.16 (s, 9H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 196.3q, 136.6q, 134.0q, 132.8q, 132.0, 130.4, 130.0, 129.9, 129.7, 128.5q, 127.7, 74.0, 0.3.

GC-MS: R_t = 14.04 min, EI-MS (70 eV): m/z (%) 398 (<1) [M^+], 385 (3), 383 (11), 381 (8), 215 (59), 213 (100), 185 (6), 183 (6), 165 (10), 141 (<1), 139 (3), 104 (8), 73 (58).



$C_{17}H_{18}BrClO_2Si$, FW: 397.77 g mol^{-1}

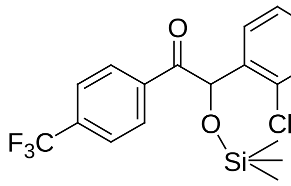
2-(2-Chloro-phenyl)-1-(4-trifluoromethyl-phenyl)-2-trimethylsilanyloxy-ethanon
[***rac*-D24A2b**]. Der **AAV V** folgend werden (4-Trifluormethyl-phenyl)-trimethylsilanyloxy-acetonitril (**24a Rohprodukt**, theor.: 2.00 mmol, 547 mg) und 2-Chlor-benzaldehyd (2.00 mmol, 281 mg, 225 µL) zum entsprechenden trimethylsilyl-geschützten, gemischten, racemischen Benzoin umgesetzt. Als Rohprodukt wird ein gelbes Öl erhalten, dass ohne weitere Aufreinigung im nächsten Syntheseschritt eingesetzt wird. Ausbeute n.b..

R_f-Wert: 0.28 (Petrolether/Ethylacetat 20:1).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 8.06 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.67 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.46-7.49 (m, 1H), 7.35-7.40 (m, 1H), 7.23-7.30 (m, 2H), 6.37 (s, 1H), 0.16 (s, 9H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 196.5q, 138.2q, 136.4q, 134.4 (q, *J* = 32.7 Hz)q, 132.9q, 130.1, 130.0, 129.7, 129.3, 127.7, 125.7 (q, *J* = 3.7 Hz), 123.7 (Q, *J* = 273 Hz)q, 74.5, 0.3.

GC-MS: R_t = 12.28 min, EI-MS (70 eV): m/z (%) 388 (<1) [M^+], 386 (<1) [M^+], 373 (24), 371 (56), 249 (4), 247 (13); 233 (12), 215 (90), 213 (100), 173 (20), 165 (17), 145 (34), 104 (14), 75 (26), 73 (92).



$C_{18}H_{18}ClF_3O_2Si$; FW: 386.87 g mol^{-1}

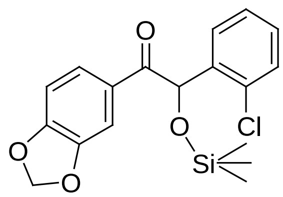
2-(2-Chlor-phenyl)-1-(3,4-methylendioxy-phenyl)-2-trimethylsilanyloxy-ethanon [***rac*-D29A2b**]. Der **AAV V** folgend werden (3,4-Methlendioxy-phenyl)-trimethylsilanyloxy-acetonitril (**29a**, 1.31 mmol, 327 mg) und 2-Chlor-benzaldehyd (**2**, 1.31 mmol, 184 mg, 128 µL) zum entsprechenden trimethylsilyl-geschützten, gemischten, racemischen Benzoin umgesetzt. Als Rohprodukt wird ein gelbes Öl erhalten, das ohne weitere Aufreinigung im nächsten Syntheseschritt eingesetzt wird. Ausbeute: n.b..

R_f-Wert: 0.33 (Petrolether/Ethylacetat 20:1).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 7.60 (dd, *J* = 8.2 Hz, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.45-7.49 (m, 2H), 7.35-7.38 (m, 1H), 7.18-7.25 (m, 2H), 6.79 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.37 (s, 1H), 5.99-6.00 (m, 2H), 0.15 (s, 9H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 195.3q, 152.0q, 148.3q, 137.1q, 132.8q, 129.83, 129.79, 127.6, 125.1, 108.7, 108.1, 102.0sek, 73.5, 0.3.[98]

GC-MS: R_t = 14.56 min, EI-MS (70 eV): m/z (%) 364 (<1) [M$^+$], 362 (1) [M$^+$], 349 (9), 347 (24), 215 (70), 213 (100), 149 (91), 121 (14), 75 (12), 73 (85).



$C_{18}H_{19}ClO_4Si$; FW: 362.88 g mol^{-1}

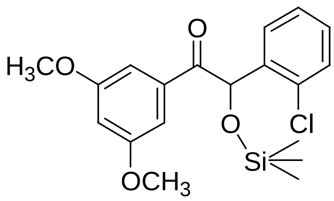
2-(2-Chlor-phenyl)-1-(3,5-dimethoxy-phenyl)-2-trimethylsilanyloxy-ethanon [***rac*-D30A2b**]. Der **AAV V** folgend werden (3,5-Dimethoxy-phenyl)-trimethylsilanyloxy-acetonitril (**30a**, 15.47 mmol, 4.10 g) und 2-Chlor-benzaldehyd (**2**, 15.47 mmol, 2.17 g, 1.74 mL) zum entsprechenden trimethylsilyl-geschützten, gemischten, racemischen Benzoin umgesetzt. Es wird ein gelbes Öl erhalten. Rohausbeute: 5.51 g (94 %).

R_f-Wert: 0.16 (Isohexan/Ethylacetat 20:1).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 7.44-7.47 (m, 1H), 7.37-7.40 (m, 1H), 7.22-7.23 (m, 2H), 7.11 (d, *J* = 2.3 Hz, 2H), 6.59 (t, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.42 (s, 1H), 3.78 (s, 6H), 0.16 (s, 9H).

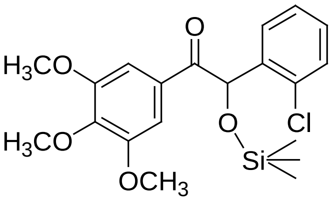
^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 196.8q, 160.9q, 136.9q, 132.9q, 129.91, 129.87, 129.8, 127.7, 106.4, 106.1, 73.7, 55.7, 0.3.[98]

GC-MS: R_t = 14.69 min, EI-MS (70 eV): m/z (%) 380 (2) [M^+], 378 (4) [M^+], 365 (6), 363 (14), 215 (56), 213 (100), 165 (37), 137 (7), 122 (8), 107 (4), 75 (8), 73 (59).



$C_{19}H_{23}ClO_4Si$; FW: 378.92 g mol^{-1}

2-(2-Chloro-phenyl)-1-(3,4,5-trimethoxy-phenyl)-2-trimethylsilanyloxy-ethanone [***rac*-D31A2b**]. Der **AAV V** folgend werden (3,4,5-Trimethoxy-phenyl)-trimethylsilanyloxy-acetonitril (**31a**, 0.81 mmol, 240 mg) und 2-Chlor-benzaldehyd (**2**, 0.81 mmol, 114 mg, 91 µL) miteinander umgesetzt. Laut GC-MS-Analyse wird dabei ein komplexes Gemisch erhalten, in welchem sich das Produkt ***rac*-D31A2b** nicht eindeutig identifizieren lässt. Aus diesem Grund wird das Rohprodukt direkt im nächsten Syntheseschritt eingesetzt.



$C_{20}H_{25}ClO_5Si$; FW: 408.95 g mol^{-1}

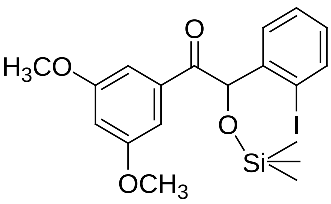
1-(3,5-Dimethoxy-phenyl)-2-(2-iod-phenyl)-2-trimethylsilanyloxy-ethanon [***rac***-**D30A6b**]. Der **AAV V** folgend werden (3,5-Dimethoxy-phenyl)-trimethylsilanyloxy-acetonitril (**30a**, 0.86 mmol, 228 mg) und 2-Iod-benzaldehyd (**6**, 0.86 mmol, 200 mg) zum entsprechenden Trimethylsilyl-geschützten, gemischten, racemischen Benzoin umgesetzt. Es wird eine hellgelbe Flüssigkeit erhalten. Ausbeute: 241 mg (60 %).

R_f-Wert: 0.28 (Isohexan/Ethylacetat 10:1).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 7.85 (dd, *J* = 7.9 Hz, *J* = 1.1 Hz, 1H), 7.27 (td, *J* = 7.7 Hz, *J* = 1.0 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 2.3 Hz, 2H), 7.06-7.08 (m, 1H), 6.98-7.02 (m, 1H), 6.60 (t, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.23 (s, 1H), 3.80 (s, 6H), 0.19 (s, 9H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 197.3q, 160.9q, 141.7q, 139.9, 137.2q, 130.4, 129.7, 129.2, 106.5, 106.2, 100.0q, 81.4, 55.8, 0.7.

GC-MS: R_t = 15.97 min, EI-MS (70 eV): m/z (%) 470 (1) [M^+], 455 (6), 343 (4), 305 (100), 165 (15), 137 (5), 122 (5), 73 (30).



$C_{19}H_{23}IO_4Si$; FW: 470.37 g mol^{-1}

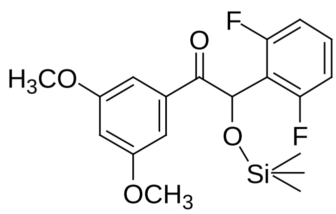
2-(2,6-Difluor-phenyl)-1-(3,5-dimethoxy-phenyl)-2-trimethylsilanyloxy-ethanon [***rac*-D30A10b**]. Der **AAV V** folgend werden (3,5-Dimethoxy-phenyl)-trimethylsilanyloxy-acetonitril (**30a**, 1.76 mmol, 466 mg) und 2,6-Difluor-benzaldehyd (**10**, 1.76 mmol, 250 mg, 190 µL) zum entsprechenden trimethylsilyl-geschützten, gemischten, racemischen Benzoin umgesetzt. Es wird ein gelbes Öl erhalten. Ausbeute: 282 mg (42 %).

R_f-Wert: 0.28 (Isohexan/Ethylacetat 5:1).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 7.21-7.31 (m, 1H), 7.01 (d, *J* = 2.3 Hz, 2H), 6.87 (t, *J* = 8.2 Hz, 2H), 6.56 (t, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.21 (s, 1H), 3.76 (s, 6H), 0.15 (s, 9H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 195.9q, 161.0 (Dd, *J* = 250.5 Hz, *J* = 7.7 Hz)q, 160.8q, 136.9q, 130.8 (t, *J* = 10.5 Hz), 116.8 (t, *J* = 18.0 Hz)q, 112.1 (d, *J* = 21.4 Hz), 106.1, 105.9, 68.7, 55.6, 0.0.

GC-MS: R_t = 14.02 min, EI-MS (70 eV): m/z (%) 380 (9) [M^+], 365 (32), 239 (5), 215 (100), 165 (28), 137 (5), 122 (5), 107 (2), 73 (18).



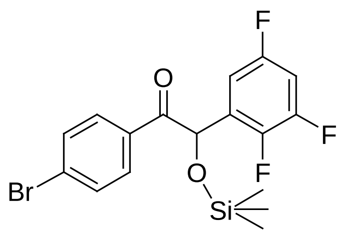
$C_{19}H_{22}F_2O_4Si$; FW: 380.46 g mol^{-1}

1-(4-Bromo-phenyl)-2-(2,3,5-trifluoro-phenyl)-2-trimethylsilanyloxy-ethanon [***rac*-D22A11b**]. Der **AAV V** folgend werden (4-Brom-phenyl)-trimethylsilanyloxy-acetonitril (**22a**, 0.88 mmol, 250 mg) und 2,3,5-Trifluor-benzaldehyd (**11**, 0.88 mmol, 141 mg) zum entsprechenden trimethylsilyl-geschützten, gemischten, racemischen Benzoin umgesetzt. Das erhaltene Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung beim nächsten Synthese-schritt eingesetzt. Es wird ein gelbes Öl erhalten. Ausbeute (Rohprodukt) 255 mg (69 %).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 7.84 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.58 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.98-7.05 (m, 1H), 6.82-6.91 (m, 1H), 6.15 (s, 1H), 0.15 (s, 9H).

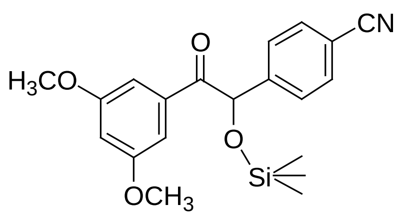
^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 195.1 (d, *J* = 1.1 Hz)q, 158.1 (Ddd, *J* = 247 Hz, *J* = 10.0 Hz, *J* = 2.9 Hz)q, 150.2 (Ddd, *J* = 252 Hz, *J* = 14.5 Hz, *J* = 12.8 Hz)q, 144.5 (Ddd, *J* = 244 Hz, *J* = 13.4 Hz, *J* = 4.1 Hz)q, 133.3q, 132.2, 130.6, 129.7 (dd, *J* = 12.9 Hz, *J* = 8.5 Hz)q, 129.1q, 110.2 (ddd, *J* = 24.8 Hz, *J* = 3.5 Hz, *J* = 2.3 Hz), 105.8 (dd, *J* = 27.6 Hz, *J* = 20.8 Hz), 71.0, 0.1.

GC-MS: R_t = 12.86 min, EI-MS (70 eV): m/z (%) 403 (10) [M^+-15], 401 (10) [M^+-15], 233 (100), 219 (6), 185 (33), 183 (33), 157 (6), 155 (6), 140 (4), 73 (51).



$C_{17}H_{16}BrF_3O_2Si$; FW: 417.29 g mol^{-1}

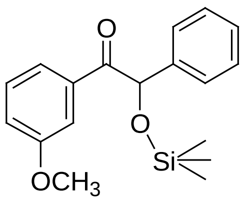
2-(4-Cyan-phenyl)-1-(3,5-dimethoxy-phenyl)-2-trimethylsilanyloxy-ethanon [***rac*-D30A43b**]. Der **AAV V** folgend werden (3,5-Dimethoxy-phenyl)-trimethylsilanyloxy-acetonitril (**30a**, 3.24 mmol, 860 mg) und 4-Cyan-benzaldehyd (**43**, 3.24 mmol, 425 mg) zum entsprechenden trimethylsilyl-geschützten, gemischten, racemischen Benzoin umgesetzt. Die Reaktion liefert ein komplexes Produktgemisch, dass neben dem erwünschten ***rac*-D30A43b** auch das bereits entschützte Produkt ***rac*-D30A43** sowie Isomerisierungsprodukte enthält. Da eine Isolierung des Produktes durch Säulenchromatographie nicht erreicht werden konnte, wurde das Rohprodukt im nächsten Reaktionsschritt eingesetzt. Das Rohprodukt wird als gelbes Öl erhalten. Ausbeute (Rohprodukt) 928 mg (77 %).



$C_{20}H_{23}NO_4Si$; FW: 369.49 g mol^{-1}

1-(3-Methoxy-phenyl)-2-phenyl-2-trimethylsilanyloxy-ethanon [***rac*-D15A1b**]. Der **AAV V** folgend werden (3-Methoxy-phenyl)-trimethylsilanyloxy-acetonitril (**15a**, 1.75 mmol, 411 mg) und Benzaldehyd (**1**, 1.75 mmol, 186 mg, 177 µL) zum entsprechenden trimethylsilyl-geschützten, gemischten, racemischen Benzoin umgesetzt. Es wird eine gelbe Flüssigkeit erhalten. Ausbeute 289 mg (53 %).

R_f-Wert:	0.52 (Petrolether/Ethylacetat 10:1).
^{1}H-NMR ($CDCl_3$):	δ = 7.62 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.55 (dd, *J* = 7.8 Hz, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.34 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 7.24-7.30 (m, 2H), 7.03 (dd, *J* = 8.1 Hz, *J* = 0.8 Hz, 1H), 5.85 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 0.14 (s, 9H).
^{13}C-NMR ($CDCl_3$):	δ = 198.4q, 159.6q, 139.0q, 136.0q, 129.4, 128.8, 128.1, 126.6, 122.4, 119.8, 113.9, 79.5, 55.5, 0.2.
GC-MS:	R_t = 13.05 min, EI-MS (70 eV): m/z (%) 314 (<1) [M^+], 299 (11), 179 (100), 135 (7), 107 (4), 92 (5), 73 (62).



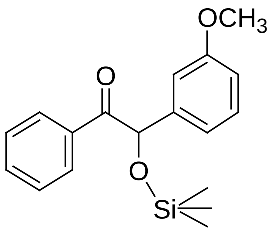
$C_{18}H_{22}O_3Si$; FW: 314.45 g mol^{-1}

2-(3-Methoxy-phenyl)-1-phenyl-2-trimethylsilanyloxy-ethanon [***rac*-D1A15b**]. Der **AAV V** folgend werden Phenyl-trimethylsilanyloxy-acetonitril (**1a**, 0.73 mmol, 150 mg) und 3-Methoxy-benzaldehyd (**15**, 0.73 mmol, 99 mg, 89 µL) zum entsprechenden trimethylsilyl-geschützten, gemischten, racemischen Benzoin umgesetzt. Es wird eine gelbe Flüssigkeit erhalten. Ausbeute 14 mg (6 %).

R_f-Wert:	0.24 (Isohexan/Ethylacetat 10:1).
^{1}H-NMR ($CDCl_3$):	δ = 8.01 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.49 (tt, *J* = 7.3 Hz, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.37 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.25 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.05-7.08 (m, 2H), 6.80 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 5.80 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 0.13 (s, 9H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 198.7q, 160.0q, 140.6q, 134.8q, 133.2, 129.9, 128.4, 118.9, 113.6, 112.0, 79.5, 55.4, 0.2.

GC-MS: R_t = 13.04 min, EI-MS (70 eV): m/z (%) 314 (<1) [M^+], 299 (7), 209 (100), 179 (3), 135 (4), 105 (5), 77 (8), 73 (43).



$C_{18}H_{22}O_3Si$; MW: 314.45 g mol^{-1}

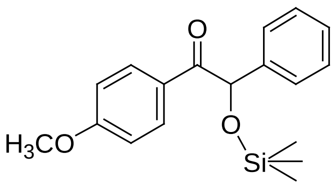
1-(4-Methoxy-phenyl)-2-phenyl-2-trimethylsilanyloxy-ethanon [***rac*-D21A1b**]. Der **AAV V** folgend werden (4-Methoxy-phenyl)-trimethylsilanyloxy-acetonitril (**21a**, 1.46 mmol, 343 mg) und Benzaldehyd (**1**, 1.46 mmol, 155 mg, 148 µL) zum entsprechenden trimethylsilyl-geschützten, gemischten, racemischen Benzoin umgesetzt. Es wird ein farbloses Öl erhalten. Ausbeute 252 mg (55 %).

R_f-Wert: 0.22 (Isohexan/Ethylacetat 20:1).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 8.07 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.53 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.34 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.25 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.84 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 5.84 (s, 1H), 3.77 (s, 3H), 0.16 (s, 9H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 197.10q, 163.4q, 139.3q, 132.2, 128.4, 127.9, 127.4q, 126.3, 113.5, 79.54, 55.4, 0.1.

GC-MS: R_t = 13.42 min, EI-MS (70 eV): m/z (%) 314 (<1) [M^+], 299 (13), 197 (6), 179 (100), 165 (6), 149 (5), 135 (51), 107 (4), 92 (7), 77 (13), 73 (64).



$C_{18}H_{22}O_3Si$; FW: 314.45 g mol^{-1}

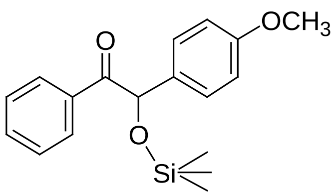
2-(4-Methoxy-phenyl)-1-phenyl-2-trimethylsilanyloxy-ethanon [***rac*-D1A21b**]. Der **AAV V** folgend werden Phenyl-trimethylsilanyloxy-acetonitril (**1a**, 0.73 mmol, 150 mg) und 4-Methoxy-benzaldehyd (**21**, 0.73 mmol, 99 mg, 81 µL) zum entsprechenden trimethylsilyl-geschützten, gemischten, racemischen Benzoin umgesetzt. Es wird ein hellgelbes Öl erhalten. Ausbeute 175 mg (76 %).

R_f-Wert: 0.39 (Isohexan/Ethylacetat 10:1).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 7.99 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.48 (tt, *J* = 7.3 Hz, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.34-7.41 (m, 4H), 6.86 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 5.84 (s, 1H), 3.77 (s, 3H), 0.12 (s, 9H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 198.67q, 159.5q, 135.0q, 133.0, 131.0q, 129.7, 128.4, 128.2, 114.3, 78.82, 55.4, 0.2.

GC-MS: R_t = 13.27 min, EI-MS (70 eV): m/z (%) 314 (<1) [M^+], 299 (28), 209 (100), 197 (8), 179 (11), 165 (9), 135 (28), 105 (11), 77 (22), 73 (83).



$C_{18}H_{22}O_3Si$; MW: 314.45 g mol^{-1}

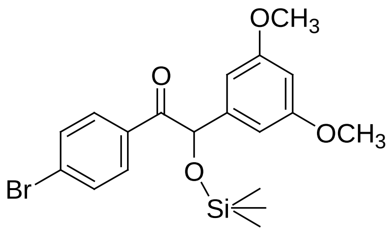
1-(4-Bromo-phenyl)-2-(3,5-dimethoxy-phenyl)-2-trimethylsilanyloxy-ethanone [***rac*-D22A30b**]. Der **AAV V** folgend werden (4-Brom-phenyl)-trimethylsilanyloxy-acetonitril (**22a**, 1.76 mmol, 500 mg) und 3,5-Dimethoxy-benzaldehyd (**30**, 1.76 mmol, 292 mg) zum entsprechenden trimethylsilyl-geschützten, gemischten, racemischen Benzoin umgesetzt. Es wird ein gelbes Öl erhalten. Ausbeute 239 mg (32 %).

R_f-Wert: 0.43 (Isohexan/Ethylacetat 10:1).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 7.90 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.50 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.62 (d, *J* = 2.2 Hz, 2H), 6.35 (t, *J* = 2.2 Hz, 1H), 5.64 (s, 1H), 3.76 (s, 6H), 0.13 (s, 9H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 197.6q, 161.3q, 141.0q, 133.3q, 131.7, 131.6, 128.4q, 104.2, 99.9, 80.0, 55.5, 0.1.

GC-MS: R_t = 15.07 min, EI-MS (70 eV): m/z (%) 424 (1) [M^+], 422 (1) [M^+], 409 (11), 407 (11), 259 (3), 257 (3), 241 (18), 239 (100), 185 (5), 183 (7), 165 (8), 157 (6), 155 (5), 75 (12), 73 (66).



$C_{19}H_{23}BrO_4Si$; FW: 423.37 g mol^{-1}

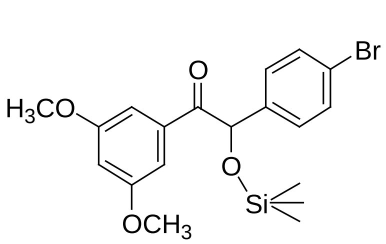
2-(4-Bromo-phenyl)-1-(3,5-dimethoxy-phenyl)-2-trimethylsilanyloxy-ethanone [***rac*-D30A22b**]. Der **AAV V** folgend werden (3,5-Dimethoxy-phenyl)-trimethylsilanyloxy-acetonitril (**30a**, 1.76 mmol, 466 mg) und 4-Brom-benzaldehyd (**22**, 1.76 mmol, 326 mg) zum entsprechenden trimethylsilyl-geschützten, gemischten, racemischen Benzoin umgesetzt. Es wird ein gelbes Öl erhalten. Ausbeute 576 mg (77 %).

R_f-Wert: 0.29 (Isohexan/Ethylacetat 5:1).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 7.46 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.36 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.15 (d, *J* = 2.3 Hz, 2H), 6.59 (t, *J* = 2.3 Hz, 1H), 5.76 (s, 1H), 3.77 (s, 6H), 0.14 (s, 9H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 197.7q, 160.7q, 138.1q, 136.3q, 132.0, 128.2, 122.2q, 107.5, 105.8, 79.0, 55.7, 0.16.

GC-MS: R_t = 15.29 min, EI-MS (70 eV): m/z (%) 424 (2) [M^+], 422 (2) [M^+], 409 (9), 407 (9), 259 (100), 257 (100), 239 (6), 165 (22), 137 (8), 122 (10), 107 (4), 73 (57).



$C_{19}H_{23}BrO_4Si$; FW: 423.37 g mol^{-1}

Synthese der freien, racemischen, gemischten Benzoine

Im folgenden sind die analytischen Daten der freien, racemischen, gemischten Benzoine aufgeführt, die sich von denen der enzymatisch dargestellten (*R*)-Benzoine unterscheiden. Lediglich bei Verbindungen, zu denen kein enantiomerenreines Pendant generiert wurde, sind alle gemessenen Daten aufgelistet.

AAV VI: Bei Raumtemperatur wird zu einer Lösung des trimethylsilyl-geschützten, unsymmetrischen, racemischen Benzoins (1 Äquiv.) in Methanol (6.0 mL $mmol^{-1}$) 2 M Salzsäure (35 Equiv.) gegeben. Diese Lösung wird 15 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die gesammelten organischen Phasen werden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und mit Na_2SO_4 getrocknet. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wird das erhaltene Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt.

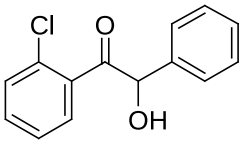
1-(2-Chlor-phenyl)-2-phenyl-2-hydroxy-ethanon [***rac*-D2A1**]. 1-(2-Chlor-phenyl)-2-phenyl-2-trimethylsilanyloxy-ethanon (***rac*-D2A1b**, 0.29 mmol, 100 mg) wird die **AAV VI** befolgend zum entsprechenden freien, racemischen, gemischten Benzoin umgesetzt. Damit es zu keiner Isomerisierung kommt, wird das als gelbes Öl anfallende Rohprodukt nicht gereinigt. Ausbeute 66 mg (92 %).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 7.29-7.36 (m, 2H), 7.21-7.28 (m, 5H), 7.15-7.20 (m, 2H), 5.97 (s, 1H), 4.47 (s, br., 1H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 202.0q, 137.1q, 136.0q, 132.3, 131.4q, 130.7, 129.4, 128.9, 128.8, 127.6, 126.8, 79.0.

GC-MS: Es erfolgt fast vollständige Isomerisierung zu ***rac*-D1A2**.
R_t(***rac*-D2A1**) = 12.41 min (6 %), R_t(***rac*-D1A2**) = 12.64 min (94 %),
EI-MS (70 eV): m/z (%) 141 (30) [$C_7H_4ClO^+$], 139 (74), 113 (8), 111 (20), 107 (100), 105 (55), 79 (61), 77 (76), 75 (16), 51 (26).

HPLC: (Chiralcel OD-H, Isohexan/2-Propanol 90:10, 0.5 mL min^{-1}, 40°C) 23.18 min, 26.14 min.

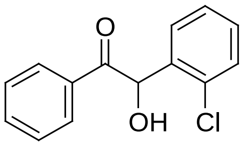


$C_{14}H_{11}ClO_2$; FW: 247.69 g mol^{-1}

2-(2-Chlor-phenyl)-2-hydroxy-1-phenyl-ethanon [***rac*-D1A2**]. 2-(2-Chlor-phenyl)-1-phenyl-2-trimethylsilanyloxy-ethanon (***rac*-D1A2b**, 0.89 mmol, 307 mg) wird die **AAV VI** befolgend zum entsprechenden freien, racemischen, gemischten Benzoin umgesetzt. Es wird ein weißer Feststoff erhalten. Ausbeute 147 mg, (67 %); Smp. 84°C.

HPLC: (Chiralcel OB, Isohexan/2-Propanol 95:5, 0.75 mL min^{-1}, 20°C) (*S*) 24.28 min, (*R*) 28.74 min;
(Chiralcel OD-H, Isohexan/2-Propanol 90:10, 0.5 mL min^{-1}, 40°C), (*S*) 21.28 min, (*R*) 32.41 min.

Der R_f-Wert sowie die NMR-, GC-MS- und UV/VIS-Daten entsprechen denen der Verbindung **D1A2**.

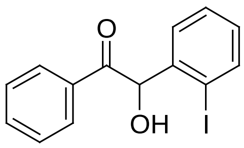


$C_{14}H_{11}ClO_2$, FW: 246.69 g mol^{-1}

2-Hydroxy-2-(2-iod-phenyl)-1-phenyl-ethanon [***rac*-D1A6**]. Der **AAV VI** folgend wird 2-(2-Iod-phenyl)-1-phenyl-2-trimethylsilanyloxy-ethanon (***rac*-D1A6b**, 0.64 mmol, 263 mg) zum entsprechenden freien, racemischen, gemischten Benzoin umgesetzt. Es wird ein farbloser Feststoff erhalten. Ausbeute 87 mg (40 %); Smp. 112°C.

HPLC: (Chiralcel OD-H, Isohexan/2-Propanol 90:10, 0.5 mL min^{-1}, 40°C) (*S*) 24.93 min, (*R*) 53.36 min.

Der R_f-Wert sowie die NMR-, GC-MS- und UV/VIS-Daten entsprechen denen der Verbindung **D1A6**.

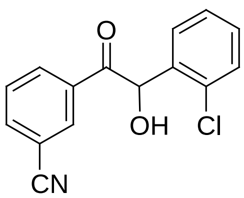


$C_{14}H_{11}IO_2$, FW: 338.14 g mol^{-1}

2-(2-Chlor-phenyl)-1-(3-cyan-phenyl)-2-hydroxy-ethanon [***rac*-D18A2**]. Der **AAV VI** folgend wird 2-(2-Chlor-phenyl)-1-(3-cyan-phenyl)-2-trimethylsilanyloxy-ethanon (***rac*-D18A2b Rohprodukt**, theor.: 2.00 mmol, 688 mg) zum entsprechenden freien, racemischen, gemischten Benzoin umgesetzt. Es wird ein gelber Feststoff erhalten. Ausbeute 324 mg (60 %); Smp. 97°C.

HPLC: (Chiralcel OD-H, Isohexan/2-Propanol 80:20, 0.5 mL min^{-1}, 40°C) (*S*) 26.55 min, (*R*) 46.15 min.

Der R_f-Wert sowie die NMR-, GC-MS- und UV/VIS-Daten entsprechen denen der Verbindung **D18A2**.

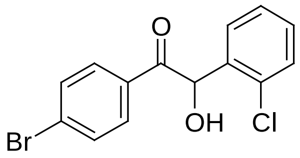


$C_{15}H_{10}ClNO_2$; FW: 271.70 g mol^{-1}

1-(4-Brom-phenyl)-2-(2-chlor-phenyl)-2-hydroxy-ethanon [***rac*-D22A2**]. Der **AAV VI** folgend wird 1-(4-Brom-phenyl)-2-(2-chlor-phenyl)-2-trimethylsilanyloxy-ethanon (***rac*-D22A2b**, 5.53 mmol, 2.20 g) zum entsprechenden freien, racemischen, gemischten Benzoin umgesetzt. Es wird ein gelber Feststoff erhalten. Ausbeute 1.05 g (58 %); Smp. 90°C.

HPLC: (Chiralcel OD-H, Isohexan/2-Propanol 90:10, 0.5 mL min^{-1}, 40°C) (*S*) 26.04 min, (*R*) 41.00 min.

Der R_f-Wert sowie die NMR-, GC-MS- und UV/VIS-Daten entsprechen denen der Verbindung **D22A2**.

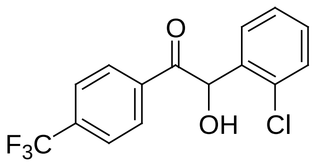


$C_{14}H_{10}BrClO_2$, FW: 325.59 g mol^{-1}

2-(2-Chlor-phenyl)-2-hydroxy-1-(4-trifluormethyl-phenyl)-ethanon [***rac*-D24A2**]. Der **AAV VI** folgend wird 2-(2-Chlor-phenyl)-1-(4-trifluormethyl-phenyl)-2-trimethylsilanyloxy-ethanon (***rac*-D22A2b Rohprodukt**, theor.: 2.00 mmol, 774 mg) zum entsprechenden freien, racemischen, gemischten Benzoin umgesetzt. Es wird ein gelber Feststoff erhalten; Ausbeute 287 mg (46 %); Smp. 49°C.

HPLC: (Chiralcel OD-H, Isohexan/2-Propanol 90:10, 0.5 mL min^{-1}, 40°C) (*S*) 22.74 min, (*R*) 39.30 min.

Der R_f-Wert sowie die NMR-, GC-MS- und UV/VIS-Daten entsprechen denen der Verbindung **D24A2**.



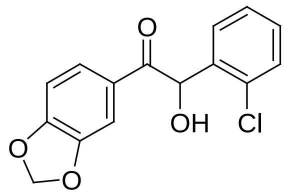
$C_{15}H_{10}ClF_3O_2$; FW: 314.69 g mol^{-1}

2-(Chlor-phenyl)-2-hydroxy-1-(3,4-methylendioxy-phenyl)-ethanon [***rac*-D29A2**]. Der **AAV VI** folgend wird 2-(2-Chlor-phenyl)-1-(3,4-methylendioxy-phenyl)-2-trimethylsilanyloxy-ethanon (***rac*-D29A2b Rohprodukt**, theor.: 1.31 mmol, 475 mg) zum entsprechenden freien, racemischen, gemischten Benzoin umgesetzt. Zusätzlich zur Säulenchromatographie wird das

Produkt durch Umkristallisieren aus (Isohexan/Diethylether 1:1) gereinigt. Es werden farblose Nadeln erhalten. Ausbeute 304 mg (80 %); Smp. 114°C.

HPLC: (Chiralcel OD-H, Isohexan/2-Propanol 90:10, 0.5 mL min^{-1}, 40°C) (*S*) 33.61 min, (*R*) 49.93 min.

Der R_f-Wert sowie die NMR-, GC-MS- und UV/VIS-Daten entsprechen denen der Verbindung **D29A2**.

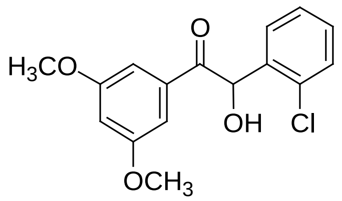


$C_{15}H_{11}ClO_4$; FW: 290.70 g mol^{-1}

2-(2-Chlor-phenyl)-1-(3,5-dimethoxy-phenyl)- 2-hydroxy-ethanon [***rac*-D30A2**]. Der **AAV VI** folgend wird 2-(2-Chlor-phenyl)-1-(3,5-dimethoxy-phenyl)-2-trimethylsilanyloxy-ethanon (***rac*-D30A2b**, 14.25 mmol, 5.40 g) zum entsprechenden freien, racemischen, gemischten Benzoin umgesetzt. Es wird ein weißer Feststoff erhalten. Ausbeute 2.63 g (60 %), Smp. 103°C.

HPLC: (Chiralcel OD-H, Isohexan/2-Propanol 90:10, 0.5 mL min^{-1}, 40°C) (*S*) 30.56 min, (*R*) 49.06 min.

Der R_f-Wert sowie die NMR-, GC-MS- und UV/VIS-Daten entsprechen denen der Verbindung **D30A2**.

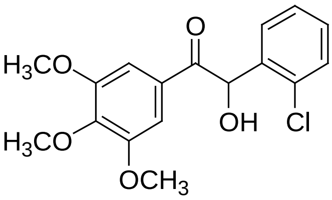


$C_{16}H_{15}ClO_4$; FW: 306.75 g mol^{-1}

2-(2-Chlor-phenyl)-2-hydroxy-1-(3,4,5-trimethoxy-phenyl)-ethanon [***rac*-D31A2**]. Der **AAV VI** folgend wird 2-(2-Chlor-phenyl)-1-(3,4,5-trimethoxy-phenyl)-2-trimethylsilanyloxy-ethanon (***rac*-D31A2b Rohprodukt**, theor.: 0.81 mmol, 331 mg) zum entsprechenden freien, racemischen, gemischten Benzoin umgesetzt. Es wird ein weißer Feststoff erhalten. Ausbeute 95 mg (35 %); Smp. 116°C.

HPLC: (Chiralcel OD-H, Isohexan/2-Propanol 80:20, 0.5 mL min^{-1}, 40°C) (*S*) 24.56 min, (*R*) 37.40 min;

Der R_f-Wert sowie die NMR-, GC-MS- und UV/VIS-Daten entsprechen denen der Verbindung **D31A2**.

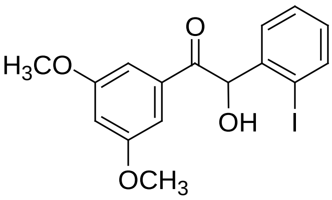


$C_{17}H_{17}ClO_5$; FW: 336.77 g mol^{-1}

1-(3,5-Dimethoxy-phenyl)-2-hydroxy-2-(2-iod-phenyl)-ethanon [***rac*-D30A6**]. Der **AAV VI** folgend wird 1-(3,5-Dimethoxy-phenyl)-2-(2-iod-phenyl)-2-trimethylsilanyloxy-ethanon (***rac*-D30A6b**, 0.51 mmol, 241 mg) zum entsprechenden freien, racemischen, gemischten Benzoin umgesetzt. Es wird eine rosafarbene pastöse Masse erhalten. Ausbeute 72 mg (35 %).

HPLC: (Chiralcel OD-H, Isohexan/2-Propanol 90:10, 0.5 mL min^{-1}, 40°C) (*S*) 34.76 min, (R) 76.75 min.

Der R_f-Wert sowie die NMR-, GC-MS- und UV/VIS-Daten entsprechen denen der Verbindung **D30A6**.

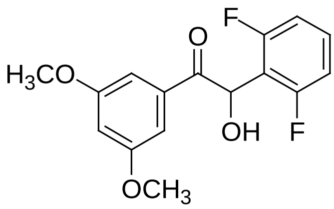


$C_{16}H_{15}IO_4$, FW: 398.19 g mol^{-1}

2-(2,6-Difluor-phenyl)-1-(3,5-dimethoxy-phenyl)-2-hydroxy-ethanon [***rac*-D30A10**]. Der **AAV VI** folgend wird 2-(2,6-Difluor-phenyl)-1-(3,5-dimethoxy-phenyl)-2-trimethyl-silanyloxy-ethanon (***rac*-D30A10b**, 1.21 mmol, 460 mg) zum entsprechenden freien, racemischen, gemischten Benzoin umgesetzt. Es wird ein hellgelber Feststoff erhalten. Ausbeute 151 mg (40 %); Smp. 145°C.

HPLC: (Chiralcel OD-H, Isohexan/2-Propanol 90:10, 0.5 mL min^{-1}, 40°C) (*S*) 20.90 min, (*R*) 23.96 min.

Der R_f-Wert sowie die NMR-, GC-MS- und UV/VIS-Daten entsprechen denen der Verbindung **D30A10**.

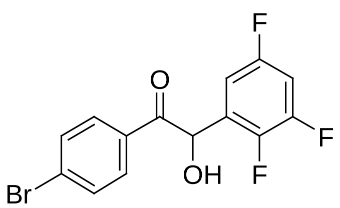


$C_{16}H_{14}F_2O_4$; FW: 308.28 g mol^{-1}

1-(4-Brom-phenyl)-2-hydroxy-1-(2,3,5-trifluor-phenyl)-ethanon [***rac*-D22A11**]. Der **AAV VI** folgend wird 1-(4-Bromo-phenyl)-2-(2,3,5-trifluor-phenyl)-2-trimethylsilanyloxy-ethanon (***rac*-D22A11b Rohprodukt**, theor.: 0.61 mmol, 255 mg) zum entsprechenden freien, racemischen, gemischten Benzoin umgesetzt. Es wird ein gelbes Öl erhalten. Ausbeute 124 mg (59 %).

HPLC: (Chiralcel OD-H, Isohexan/2-Propanol 99:1, 0.5 mL min^{-1}, 40°C) (*S*) 47.97 min, (*R*) 50.80 min.

Der R_f-Wert sowie die NMR-, GC-MS- und UV/VIS-Daten entsprechen denen der Verbindung **D22A11**.

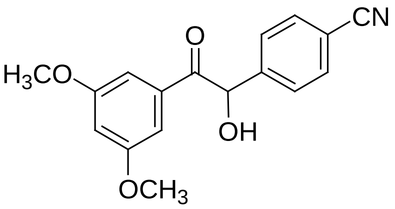


$C_{14}H_8BrF_3O_2$; FW: 345.11 g mol^{-1}

2-(4-Cyan-phenyl)-1-(3,5-dimethoxy-phenyl)-2-hydroxy-ethanon [***rac*-D30A43**]. Der **AAV VI** folgend wird 2-(4-Cyan-phenyl)-1-(3,5-dimethoxy-phenyl)-2-trimethylsilanyloxy-ethanon (***rac*-D30A43b**, 1.13 mmol, 417 mg) zum entsprechenden freien, racemischen, gemischten Benzoin umgesetzt. Es wird ein gelbliches Öl erhalten. Ausbeute 153 mg (46 %).

HPLC: (Chiralcel OD-H, Isohexan/2-Propanol 98:2, 0.5 mL min^{-1}, 40°C) (*R*) 66.35 min, (*S*) 72.65 min.

Der R_f-Wert sowie die NMR-, GC-MS- und UV/VIS-Daten entsprechen denen der Verbindung **D30A43**.



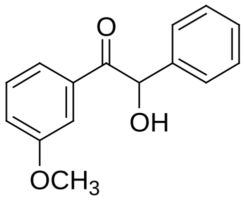
$C_{17}H_{15}NO_4$; FW: 297.31 g mol^{-1}

2-Hydroxy-1-(3-methoxy-phenyl)-2-phenyl-ethanon [***rac*-D15A1**]. Der **AAV VI** folgend wird 1-(3-Methoxy-phenyl)-2-phenyl-2-trimethylsilanyloxy-ethanon (***rac*-D15A1b**, 0.92 mmol, 289 mg) zum entsprechenden freien, racemischen, gemischten Benzoin umgesetzt. Es wird ein gelblicher Feststoff erhalten. Ausbeute 178 mg (80 %); Smp. 70°C.

R_f-Wert: 0.25 (Isohexan/Ethylacetat 5:1).

HPLC: (Chiralcel OD-H, Isohexan/2-Propanol 99:1, 0.5 mL min^{-1}, 40°C) (*S*) 84.82 min, (*R*) 134.96 min.

Die NMR- und GC-MS-Daten entsprechen denen der Verbindung **D15A1**.



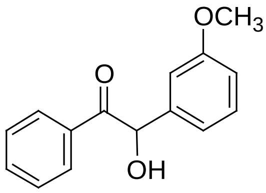
$C_{15}H_{14}O_3$; FW: 242.27 g mol^{-1}

2-Hydroxy-2-(3-methoxy-phenyl)-1-phenyl-ethanon [***rac*-D1A15**]. Der **AAV VI** folgend wird 2-(3-Methoxy-phenyl)-1-phenyl-2-trimethylsilanyloxy-ethanon (***rac*-D1A15b**, 0.044 mmol, 14 mg) zum entsprechenden freien, racemischen, gemischten Benzoin umgesetzt. Es wird ein hellgelber Feststoff erhalten. Ausbeute 10.5 mg (99 %); Smp. 76°C.

R_f-Wert: 0.30 (Isohexan/Ethylacetat 3:1).

HPLC: (Chiralcel OD-H, Isohexan/2-Propanol 99:1, 0.5 mL min^{-1}, 40°C) (*S*) 104.99 min, (*R*) 148.56 min.

Die NMR- und GC-MS-Daten entsprechen denen der Verbindung **D1A15**.



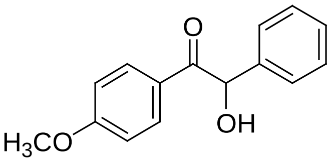
$C_{15}H_{14}O_3$; FW: 242.27 g mol^{-1}

2-Hydroxy-1-(4-methoxy-phenyl)-2-phenyl-ethanon [***rac*-D21A1**]. Der **AAV VI** folgend wird 1-(4-Methoxy-phenyl)-2-phenyl-2-trimethylsilanyloxy-ethanon (***rac*-D21A1b**, 0.80 mmol, 252 mg) zum entsprechenden freien, racemischen, gemischten Benzoin umgesetzt. Es wird ein gelblicher Feststoff erhalten. Ausbeute 146 mg (75 %); Smp. 104°C.

R_f-Wert: 0.23 (Isohexan/Ethylacetat 3:1).

HPLC: (Chiralcel OD-H, Isohexan/2-Propanol 98:2, 0.5 mL min^{-1}, 40°C) (*S*) 78.80 min, (*R*) 89.92 min.

Die NMR- und GC-MS-Daten entsprechen denen der Verbindung **D21A1**.



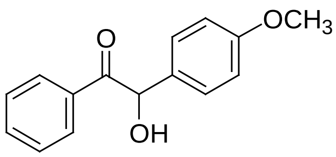
$C_{15}H_{14}O_3$; FW: 242.27 g mol^{-1}

2-Hydroxy-2-(4-methoxy-phenyl)-1-phenyl-ethanon [***rac*-D1A21**]. Der **AAV VI** folgend wird 2-(4-Methoxy-phenyl)-1-phenyl-2-trimethylsilanyloxy-ethanon (***rac*-D1A21b**, 0.64 mmol, 200 mg) zum entsprechenden freien, racemischen, gemischten Benzoin umgesetzt. Es wird ein hellgelber Feststoff erhalten. Ausbeute 135 mg (87 %); Smp. 86°C.

R_f-Wert: 0.07 (Petrolether/Ethylacetat 10:1).

HPLC: (Chiralcel OD-H, Isohexan/2-Propanol 98:2, 0.5 mL min^{-1}, 40°C) (*S*) 65.83 min, (*R*) 92.84 min.

Die NMR- und GC-MS-Daten entsprechen denen der Verbindung **D1A21**.



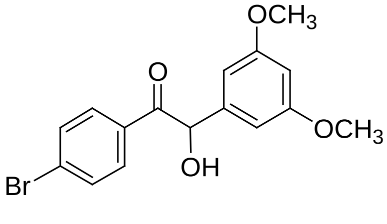
$C_{15}H_{14}O_3$; FW: 242.27 g mol^{-1}

1-(4-Brom-phenyl)-2-(3,5-dimethoxy-phenyl)-2-hydroxy-ethanon [***rac*-D22A30**]. Der **AAV VI** folgend wird 1-(4-Brom-phenyl)-2-(3,5-dimethoxy-phenyl)-2-trimethylsilanyloxy-ethanon (***rac*-D22A30b**, 0.12 mmol, 50 mg) zum entsprechenden freien, racemischen, gemischten Benzoin umgesetzt. Es wird ein gelbes Öl erhalten. Ausbeute 31 mg (74 %).

R_f-Wert: 0.27 (Isohexan/Ethylacetat 3:1).

HPLC: (Chiralcel OD-H, Isohexan/2-Propanol 90:10, 0.5 mL min^{-1}, 40°C) (*R*) 37.67 min, (*S*) 43.06 min.

Die NMR- und GC-MS-Daten entsprechen denen der Verbindung **D22A30**.



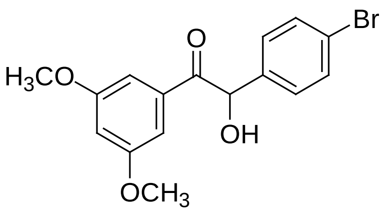
$C_{16}H_{15}BrO_4$; FW: 351.19 g mol^{-1}

2-(4-Brom-phenyl)-1-(3,5-dimethoxy-phenyl)-2-hydroxy-ethanon [***rac*-D30A22**]. Der **AAV VI** folgend wird 2-(4-Brom-phenyl)-1-(3,5-dimethoxy-phenyl)-2-trimethylsilanyloxy-ethanone (***rac*-D30A22b**, 0.24 mmol, 100 mg) zum entsprechenden freien, racemischen, gemischten Benzoin umgesetzt. Es wird ein gelbes Öl erhalten. Ausbeute 69 mg (82 %).

R_f-Wert: 0.22 (Isohexan/Ethylacetat 3:1).

HPLC: (Chiralcel OD-H, Isohexan/2-Propanol 90:10, 0.5 mL min^{-1}, 40°C) (*S*) 33.37 min, (*R*) 37.52 min.

Die NMR- und GC-MS-Daten entsprechen denen der Verbindung **D30A22**.



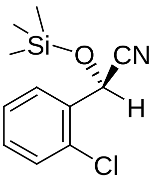
$C_{16}H_{15}BrO_4$; FW: 351.19 g mol^{-1}

6.3.2 Asymmetrische, chemische Synthese von unsymmetrischen Benzoinen

*(*R*)-Phenyl-trimethylsilanyloxy-acetonitril* [**(*R*)-2a**]. Unter Inert-Bedingungen wird zu einer Lösung von *L*-(+)-Di*iso*propyltartrat (0.55 mmol, 129 mg, 116 µL) in CH_2Cl_2 (5.0 mL) bei 0°C Titan(IV)*iso*propylat (0.50 mmol, 142 mg, 148 µL) getropft. Nach dreißigminütigem Rühren wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und die zurückbleibende zähflüssige gelbe Masse in Toluol (2.0 mL) gelöst. Diese Lösung wird mit Hilfe von flüssigem Stickstoff gefroren und das Toluol dann beim Auftauen unter vermindertem Druck entfernt. Der so generierte Katalysator wird in CH_2Cl_2 (50 mL) gelöst und zu dieser Lösung bei 0°C 2-Chlorbenzaldehyd (**2**, 2.46 mmol, 346 mg, 277 µL), Trimethylsilyl-cyanid (5.62 mmol, 558 mg, 705 µL) und 2-Propanol (80 µL) gegeben. Nach 18-stündigem Rühren bei 4°C wird HCl (1 M, 30 mmol, 30 mL) zugegeben und die entstehende Suspension 1 h gerührt. Anschließend wird das Gesamte dreimal mit je 30 mL CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel unter

vermindertem Druck entfernt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgt mittels Säulen-chromatographie. Es wird ein gelbes, viskoses Öl erhalten. Ausbeute 536 mg (91 %); *ee* n.b.

Der R_f-Wert sowie die NMR- und GC-MS-Daten entsprechen denen der Verbindung **2a**.

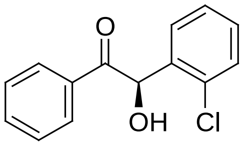


$C_{11}H_{14}ClNOSi$, FW: 239.77 g mol^{-1}

*(*R*)-2-(2-Chlor-phenyl)-2-hydroxy-1-phenyl-ethanon* [**D1A2**]. Unter Inert-Bedingungen wird zu Phenyl-magnesium-bromid (3 M Lösung, 2.06 mmol, 690 µL) in Diethyl-ether (1.0 mL) **(*R*)-2a** (1.04 mmol, 250 mg) gelöst in Diethyl-ether (8.0 mL) gegeben und das gesamte 3 h refluxiert. Anschließend wird THF (5.0 mL) zugefügt, die Lösung auf 0°C herabgekühlt und dann solange HCl (2 M) zugetropft, bis der pH-Wert der wässerigen Phase sauer bleibt. Die erhaltene Suspension wird 15 h bei Raumtemperatur gerührt und dreimal mit je 50 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgt mittels Säulenchromatographie. Es wird eine orangefarbene pastöse Masse erhalten. Ausbeute 142 mg, (55 %); *ee* 24 %; $[\alpha]_D^{21}$ = -66.1 (1.0, $CHCl_3$); $[\phi]_D^{21}$ = -163.1 ($CHCl_3$).

HPLC: (Chiralcel OD-H, Isohexan/2-Propanol 90:10, 0.50 mL min^{-1}, 40°C) (*S*) 22.36 min, (*R*) 34.24 min;

Der R_f-Wert sowie die NMR-, GC-MS- und UV/VIS-Daten entsprechen denen der durch enzymatische Katalyse dargestellten Verbindung **D1A2**.



$C_{14}H_{11}ClO_2$, FW: 246.69 g mol^{-1}

6.3.3 Synthese von racemischen, unsymmetrischen Benzoinen durch chemisch-katalysierte Kreuz-Kupplungen

Im Kapitel 6.3.3 werden keine analytischen Daten zu den einzelnen, generierten Verbindungen angegeben, da diese bereits in den vorhergehenden Kapiteln aufgeführt wurden.

Cyanid-katalysierte Kreuzkupplungen

*Kaliumcyanid-katalysierte Umsetzung der Aldehyde **1** und **21** in Ethanol*. Eine Lösung von Benzaldehyd (**1**, 0.70 mmol, 74 mg, 71 µL) und 4-Methoxybenzaldehyd (**21**, 0.70 mmol, 95 mg, 85 µL) in absolutem Ethanol (3.0 mL) wird mit Kaliumcyanid (0.29 mmol, 19 mg) versetzt und das resultierende Reaktionsgemisch 7 h unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wird konzentrierte HCL (200 µL) zugegeben und das Gesamte 0.5 h bei Raumtemperatur gerührt. Dem Gemisch werden dann 5 mL Wasser zugefügt und die entstehende Emulsion dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Als Rohprodukt werden 152 mg eines Gemisches erhalten, dass die beiden Substrate und die vier Benzoine enthält. Die Bestimmung des Umsatzes und der molaren Anteile erfolgt mittels ^{1}H-NMR-Spektroskopie: Umsatz 34 %; ***rac*-D1A21** (16 mol-%), ***rac*-D21A1** (63 mol-%), ***rac*-DA1** (15 mol-%) und ***rac*-DA21** (6 mol %).

*Kaliumcyanid-katalysierte Umsetzung der Aldehyde **22** und **30** in Ethanol*. Eine Lösung von 4-Brombenzaldehyd (**22**, 1.40 mmol, 233 mg) und 3,5-Dimethoxybenzaldehyd (**30**, 1.40 mmol, 259 mg) in absolutem Ethanol (6.0 mL) wird mit Kaliumcyanid (0.57 mmol, 37 mg) versetzt und das resultierende Reaktionsgemisch 23 h unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wird konzentrierte HCL (400 µL) zugegeben und das Gesamte 0.5 h bei Raumtemperatur gerührt. Dem Gemisch werden dann 10 mL Wasser zugefügt und die entstehende Emulsion dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Umsatz beträgt 69 %. Als Rohprodukt werden 513 mg eines Gemisches erhalten, dass neben den Substraten vor allem 4-Brom-benzoesäure-ethylester und 3,5-Dimethoxy-benzoesäure-ethylester enthält. Die Benzoine, die insgesamt 19 mol-% der Produkte ausmachen, sind folgendermaßen verteilt: ***rac*-D22A30** und ***rac*-D30A22** (21 mol-%),

***rac*-DA22** (26 mol-%) und ***rac*-DA30** (53 mol-%). Die Bestimmung des Umsatzes und der molaren Anteile erfolgt mittels Gaschromatographie.[73]

*Kaliumcyanid-katalysierte Umsetzung der Aldehyde **22** und **30** in DMF über Molekularsieb*. Eine Lösung von 4-Brombenzaldehyd (**22**, 1.40 mmol, 233 mg) und 3,5-Dimethoxybenzaldehyd (**30**, 1.40 mmol, 259 mg) in absolutem DMF (2.0 mL) wird mit Kaliumcyanid (0.57 mmol, 37 mg) versetzt und das resultierende Reaktionsgemisch 48 h bei Raumtemperatur über Molekularsieb gerührt. Anschließend wird konzentrierte HCL (600 μL) zugegeben und das Gesamte 0.5 h bei Raumtemperatur gerührt. Dem Gemisch werden dann 5 mL Wasser zugefügt und die entstehende Emulsion dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Umsatz beträgt 61 %. Als Rohprodukt werden 993 mg eines komplexen Gemisches erhalten, dass neben den Substraten vor allem 4-Brombenzoesäure-ethylester und 3,5-Dimethoxy-benzoesäure-ethylester enthält. Die Benzoine, die insgesamt 19 mol-% der Produkte ausmachen, sind folgendermaßen verteilt: ***rac*-D22A30** und ***rac*-D30A22** (84 mol-%), ***rac*-DA22** (< 1 mol-%) und ***rac*-DA30** (16 mol-%). Die Bestimmung des Umsatzes und der molaren Anteile erfolgt mittels Gaschromatographie.[73]

*Tetrabutylammonium-cyanid-katalysierte Umsetzung der Aldehyde **22** und **30** in THF*. Einer Lösung von 4-Brombenzaldehyd (**22**, 1.40 mmol, 233 mg) und 3,5-Dimethoxybenzaldehyd (**30**, 1.40 mmol, 259 mg) in absolutem THF (300 μL) wird Tetrabutylammonium-cyanid (0.056 mmol, 15 mg) gelöst in absolutem THF (56 μL) zugefügt. Das resultierende Reaktionsgemisch wird zunächst 41 h bei Raumtemperatur und anschließend 23 h bei 60°C gerührt. Weder die Umsetzung der Substrate noch die Entstehung von Benzoinen kann mittels GC-MS-Analyse detektiert werden.

3,4-Dimethyl-5-(2’-hydroxyethyl)-thiazolium-iodid (43)[32]-katalysierte Kreuzkupplungen

*Umsetzung der Aldehyde **1** und **15** mit dem Katalysator **43***. Zu einer Lösung von Benzaldehyd (**1**, 1.88 mmol, 200 mg, 191 μL) und 3-Methoxybenzaldehyd (**15**, 1.88 mmol, 256 mg, 228 μL) in absolutem Ethanol (6.0 mL) wird der Katalysator **43** (0.19 mmol, 54 mg) gegeben. Das resultierende Reaktionsgemisch wird einige Minuten kräftig gerührt und dann mit Et_3N (1.13 mmol, 114 mg, 157 μL) versetzt, bevor es 16 h unter Rückfluss erhitzt wird. Anschließend wird das Gemisch auf Eis gegossen und die entstehende Emulsion dreimal mit

$CHCl_3$ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden zunächst mit verdünnter H_2SO_4 und dann mit Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen mit Na_2SO_4 wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Als Rohprodukt wird ein Gemisch der vier Benzoine erhalten. Die Bestimmung des Umsatzes und der molaren Anteile erfolgt mittels Gaschromatograhie[73]: Umsatz > 99 %; ***rac*-D1A15** und ***rac*-D15A1** (32 mol-%), ***rac*-DA1** (2 mol-%) und ***rac*-DA15** (66 mol %).

*Umsetzung der Aldehyde **1** und **21** mit dem Katalysator **43***. Zu einer Lösung von Benzaldehyd (**1**, 1.88 mmol, 200 mg, 191 μL) und 4-Methoxybenzaldehyd (**21**, 1.88 mmol, 256 mg, 229 μL) in absolutem Ethanol (6.0 mL) wird der Katalysator **43** (0.19 mmol, 54 mg) gegeben. Das resultierende Reaktionsgemisch wird einige Minuten kräftig gerührt und dann mit Et_3N (1.13 mmol, 114 mg, 157 μL) versetzt, bevor es 48 h unter Rückfluss erhitzt wird. Anschließend wird das Gemisch auf Eis gegossen und die entstehende Emulsion dreimal mit $CHCl_3$ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden zunächst mit verdünnter H_2SO_4 und dann mit Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen mit Na_2SO_4 wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Als Rohprodukt wird ein Gemisch der vier Benzoine erhalten. Die Bestimmung des Umsatzes und der molaren Anteile erfolgt mittels ^{1}H-NMR-Spektroskopie: Umsatz 35 %; ***rac*-D1A21** (9 mol-%), ***rac*-D21A1** (43 mol-%), ***rac*-DA1** (12 mol-%) und ***rac*-DA21** (36 mol %).

*Umsetzung der Aldehyde **22** und **30** mit dem Katalysator **43***. Einer Lösung von 4-Brombenzaldehyd (**22**, 1.71 mmol, 316 mg) und 3,5-Dimethoxybenzaldehyd (**30**, 1.71 mmol, 284 mg) in absolutem Ethanol (2.0 mL) wird der Katalysator **43** (0.17 mmol, 48 mg) zugefügt. Das resultierende Reaktionsgemisch wird einige Minuten kräftig gerührt und dann mit Et_3N (1.03 mmol, 104 mg, 143 μL) versetzt, bevor es 17 h unter Rückfluss erhitzt wird. Anschließend wird das Gemisch auf Eis gegossen und die entstehende Emulsion dreimal mit $CHCl_3$ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden zunächst mit verdünnter H_2SO_4 und dann mit Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen mit Na_2SO_4 wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Als Rohprodukt werden 550 mg eines Gemisches erhalten, dass die vier Benzoine enthält. Die Bestimmung des Umsatzes und der molaren Anteile erfolgt mittels Gaschromatograhie[73]: Umsatz 82 %; ***rac*-D1A21** und ***rac*-D21A1** (56 mol-%), ***rac*-DA1** (21 mol-%) und ***rac*-DA15** (23 mol %).

6.4 Synthese von Derivaten

*(*R*)-2-(4-Brom-benzoyloxy)-2-(2-chlor-phenyl)-1-(3,5-dimethoxy-phenyl)-ethanon* **[(*R*)-38]**. **D30A2** (2.73 mmol, 837 mg) und 4-Brom-benzoesäurechlorid (9.25 mmol, 2.03 g) werden bei Raumtemperatur in Pyridin (30 mL) gerührt. Nach 25 min werden 50 mL $CHCl_3$ zugegeben und das Gesamte dreimal gegen je 30 mL Wasser ausgeschüttelt. Die zurückbleibende organische Phase wird je einmal mit gesättigter NH_4Cl-Lösung und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, mit Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgt durch Umkristallisieren (Wasser/Ethanol 1:1). Ausbeute n.b.; *ee* 97 %; Smp. 93°C; $[\alpha]_D^{25}$ = -235.0 (0.8, $CHCl_3$); $[\phi]_D^{25}$ = -1150.9 ($CHCl_3$).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 7.97 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.59 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.47-7.51 (m, 2H), 7.30-7.39 (m, 2H), 7.15 (d, *J* = 2.2 Hz, 2H), 6.64 (t, *J* = 2.2 Hz, 1H), 3.80 (s, 6H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 192.8q, 165.3q, 161.1q, 136.0q, 134.3q, 132.0, 131.8, 131.2, 130.7, 130.5, 128.8q, 128.3q, 127.9, 107.0, 106.4, 74.6, 55.8.

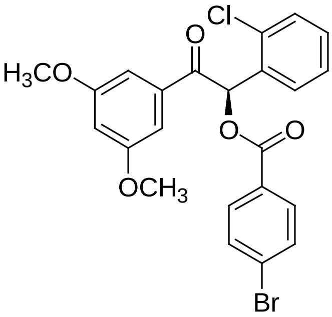
CD (CH_3CN): λ (Δε) [nm] = 205 (-20.4), 246 (7.9), 266 (-16.6), 304 (-0.9), 331 (-3.6).

UV/VIS (CH_3CN): λ_{max} [nm] (Abs. [%]) = < 200 (> 0.63), 246 (0.27), 280 (0.10), 329 (0.04); c = $0.9 \cdot 10^{-5}$ mol L^{-1}.

GC-MS: Temperaturprogramm: $T_{0\,min}$ = 60°C, $T_{3\,min}$ = 60°C, $T_{14\,min}$ = 280°C (Heizrate 20°C·min^{-1}), $T_{30\,min}$ = 280°C;
R_t = 29.10 min, EI-MS (70 eV): m/z (%) 490 (1) [M^+], 488 (1) [M^+], 185 (12), 183 (12), 165 (100), 157 (5), 155 (5), 137 (9), 122 (7), 107 (3).

HPLC: (Chiralpak AD, Isohexan/2-Propanol 90:10, 0.75 mL min^{-1}, 20°C) (*R*) 33.76 min, (*S*) 47.70 min;.

Elementar-Analyse: ber. (%) für $C_{23}H_{18}BrClO_5$: C 56.41, H 3.70; gef.: C 56.15, H 3.74.



$C_{23}H_{18}BrClO_5$, FW: 489.74 g mol^{-1}

2-(2-Chlor-phenyl)-1-(3,5-dimethoxy-phenyl)-2-(2-naphthoyloxy)-ethanon [**(*R*)-39**]. **D30A2** (0.40 mmol, 153 mg) und 2-Naphtoylchlorid (1.70 mmol, 323 mg) werden bei Raumtemperatur in Pyridin (6.0 mL) gerührt. Nach 1 h werden 20 mL $CHCl_3$ zugegeben und das Gesamte dreimal gegen je 15 mL Wasser ausgeschüttelt. Die zurückbleibende organische Phase wird je einmal mit gesättigter NH_4Cl-Lösung und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, mit Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgt chromatographisch (Isohexan/Ethylacetat Gradient: 20:1→5:1). Es wird ein weißer Feststoff erhalten. Ausbeute 179 mg (97 %); *ee* 98.5%; Smp. 121°C; $[\alpha]_D^{22}$ = -242.2 (0.4, $CHCl_3$); $[\phi]_D^{22}$ = -1116.3 ($CHCl_3$).

R_f-Wert: 0.10 (Isohexan/Ethylacetat 20:1).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 8.69 (s, 1H), 8.12 (dd, *J* = 8.6 Hz, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.96 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.89 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.51-7.62 (m, 4H), 7.33-7.38 (m, 2H), 7.20 (d, *J* = 2.3 Hz, 2H), 6.65 (t, *J* = 2.3 Hz, 1H), 3.81 (s, 6H).

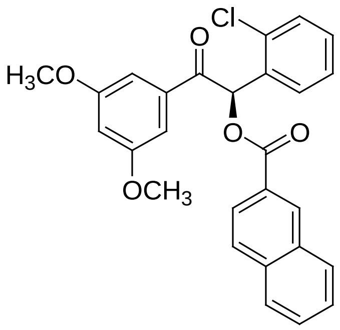
^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 193.1q, 166.2q, 161.1q, 136.2q, 136.0q, 134.4q, 132.6q, 132.1q, 131.9, 131.1, 130.7, 130.5, 129.7, 128.7, 128.4, 128.0, 127.9, 126.9, 126.6q, 125.6, 107.0, 106.4, 74.5, 55.8.

CD (CH_3CN): λ (Δε) [nm] = 206 (-12.2), 213 (-19.0), 227 (3.5), 232 (1.9), 243 (24.7), 264 (-15.3), 280 (-7.4), 283 (-8.1), 306 (-1.7), 334 (-4.4).

UV/VIS (CH_3CN): λ_{max} [nm] (Abs. [%]) = < 200 (> 0.77), 239 (1.04), 280 (0.23), 291 (0.14), 330 (0.05); c = $1.4\cdot10^{-5}$ mol L^{-1}.

HPLC: (Chiralcel OD-H, Isohexan/2-Propanol 90:10, 0.5 mL min^{-1}, 40°C) (*S*) 21.26 min, (*R*) 32.41 min.

Elementar-Analyse: ber. (%) für $C_{27}H_{21}ClO_5$: C 70.36, H 4.59; gef.: C 70.35, H 4.61.



$C_{27}H_{21}ClO_5$, MG = 460.91 g mol^{-1}

6.5 Analytische Daten zu den Röntgen-Kristallstrukturanalysen

Im Folgenden sind die Daten zu den am KEKULÉ Institut für Organische Chemie und Biochemie der Universität Bonn durchgeführten Messungen ohne Veränderungen aufgeführt.

Kristallstruktur-Daten der Verbindung *rac*-D22A2

Empirical formula	$C_{14}H_{10}BrClO_2$
Formula weight	325.58
Temperature	123(2) K / MoKa
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system, space group	Triclinic, P-1 No.2
Unit cell dimensions	a = 8.8837(2) Å; α = 118.768(2)°
	b = 9.0488(2) Å; β = 103.349(2)°
	c = 9.3834(2) Å; γ = 91.135(2)°
Volume	635.71(2) $Å^3$
Z, Calculated density	2, 1.701 Mg/m^3
Absorption coefficient	3.432 mm^{-1}
F(000)	324
Crystal size	0.85 x 0.60 x 0.50 mm
Theta range for data collection	2.99 to 25.00°
Limiting indices	$-10 \le h \le 10$, $-10 \le k \le 10$, $-11 \le L \le 11$
Reflections collected / unique	8360 / 2237 [R(int) = 0.0379]
Completeness to theta = 25.00	9.6 %

Absorption correction	Empirical from multiple refl.
Max. and min. transmission	0.17426 and 0.13428
Refinement method	Full-matrix least-squares on F^2
Data / restraints / parameters	2237 / 1 / 166
Goodness-of-fit on F^2	1.058
Final R indices [I> 2sigma(I)]	R1 = 0.0215, wR2 = 0.0550
R indices (all data)	R1 = 0.0236, wR2 = 0.0555
Largest diff. peak and hole	0.309 and -0.502 e.A^{-3}

Atomic coordinates (x 10^4) and equivalent isotropic displacement parameters (A^2 x 10^3) for ***rac*-D22A2**.

U(eq) is defined as one third of the trace of the orthogonalized Uij tensor.

	x	y	z	U(eq)
C(1)	8449(2)	2509(2)	5914(2)	20(1)
C(2)	7999(2)	835(2)	5500(2)	24(1)
Cl(2)	6394(1)	-418(1)	3778(1)	39(1)
C(3)	8801(3)	125(3)	6400(3)	29(1)
C(4)	10078(3)	1088(3)	7761(3)	30(1)
C(5)	10552(2)	2760(3)	8224(3)	26(1)
C(6)	9745(2)	3453(2)	7296(2)	22(1)
C(7)	7633(2)	3244(3)	4833(2)	25(1)
O(7)	8329(2)	2918(2)	3516(2)	36(1)
C(8)	7609(2)	5133(3)	5946(3)	25(1)
O(8)	8496(2)	6199(2)	5975(2)	35(1)
C(9)	6521(2)	5657(3)	7040(2)	21(1)
C(10)	6686(2)	7371(3)	8252(3)	25(1)
C(11)	5700(2)	7938(3)	9300(3)	25(1)
C(12)	4515(2)	6767(3)	9088(2)	23(1)
Br(12)	3091(1)	7534(1)	10430(1)	27(1)
C(13)	4329(2)	5059(3)	7902(2)	24(1)
C(14)	5349(2)	4503(3)	6891(3)	24(1)

Kristallstruktur-Daten der Verbindung *rac*-D30A2

Empirical formula	$C_{16}H_{15}ClO_4$
Formula weight	306.73
Temperature	123(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system, space group	Monoclinic, C2/c (No.15)
Unit cell dimensions	a = 26.0423(7) Å; α = 90°
	b = 7.2413(2) Å; β = 126.720(1)°
	c = 18.4843(6) Å; γ = 90°
Volume	2794.08(14) A^3
Z, Calculated density	8, 1.458 Mg/m^3
Absorption coefficient	0.287 mm^{-1}
F(000)	1280
Crystal size	0.60 x 0.40 x 0.20 mm
Diffractometer	Nonius KappaCCD
Theta range for data collection	2.98 to 25.03°
Limiting indices	$-30 \leq h \leq 30$, $-8 \leq k \leq 8$, $-22 \leq L \leq 16$
Reflections collected / unique	7182 / 2462 [R(int) = 0.0272]
Completeness to theta = 25.03	99.8 %
Absorption correction	None
Refinement method	Full-matrix least-squares on F^2

Data / restraints / parameters	2462 / 1 / 193
Goodness-of-fit on F^2	1.057
Final R indices [I> 2sigma(I)]	R1 = 0.0308, wR2 = 0.0839
R indices (all data)	R1 = 0.0383, wR2 = 0.0872
Largest diff. peak and hole	0.457 and -0.257 e.A^{-3}

Atomic coordinates (x 10^4) and equivalent isotropic displacement parameters (A^2 x 10^3) for ***rac*-D30A2**.

U(eq) is defined as one third of the trace of the orthogonalized Uij tensor.

	x	y	z	U(eq)
C(1)	1157(1)	3980(2)	3701(1)	17(1)
O(1)	827(1)	4121(2)	2874(1)	22(1)
C(2)	861(1)	3224(2)	4149(1)	16(1)
O(2)	298(1)	2189(2)	3537(1)	19(1)
H(2O)	39(8)	2870(20)	3148(11)	29
C(1')	748(1)	4801(2)	4583(1)	16(1)
C(2')	881(1)	4637(2)	5428(1)	21(1)
Cl(2')	1213(1)	2596(1)	6040(1)	30(1)
C(3')	753(1)	6054(3)	5808(1)	25(1)
C(4')	497(1)	7684(2)	5334(1)	26(1)
C(5')	364(1)	7905(2)	4495(1)	25(1)
C(6')	482(1)	6463(2)	4121(1)	21(1)
C(1'')	1843(1)	4548(2)	4282(1)	17(1)
C(2'')	2110(1)	5155(2)	3849(1)	18(1)
C(3'')	2743(1)	5696(2)	4372(1)	18(1)
O(3'')	3064(1)	6310(2)	4043(1)	25(1)
C(31'')	2704(1)	6520(3)	3093(1)	28(1)
C(4'')	3119(1)	5643(2)	5316(1)	19(1)
C(5'')	2849(1)	5033(2)	5730(1)	18(1)
O(5'')	3177(1)	4923(2)	6647(1)	24(1)
C(51'')	3836(1)	5491(3)	7203(1)	26(1)
C(6'')	2211(1)	4479(2)	5216(1)	18(1)

Kristallstruktur-Daten der Verbindung D30A10

Empirical formula	$C_{16}H_{14}F_2O_4$
Formula weight	308.27
Temperature	123(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system, space group	Orthorhombic, P2(1)2(1)2(1) (No.19)
Unit cell dimensions	a = 8.3930(1) Å; α = 90°
	b = 10.1913(1) Å; β = 90°
	c = 16.5390(2) Å; γ = 90°
Volume	1414.67(3) $Å^3$
Z, Calculated density	4, 1.447 Mg/m^3
Absorption coefficient	0.120 mm^{-1}
F(000)	640
Crystal size	0.50 x 0.40 x 0.30 mm
Diffractometer	Nonius KappaCCD
Theta range for data collection	2.72 to 24.99°
Limiting indices	-9 ≤ h ≤ 9, -12 ≤ k ≤ 12, -19 ≤ L ≤ 19
Reflections collected / unique	30286 / 2477 [R(int) = 0.0357]
Completeness to theta = 24.99	99.9 %
Absorption correction	None
Refinement method	Full-matrix least-squares on F^2

Data / restraints / parameters	2477 / 1 / 202
Goodness-of-fit on F^2	1.083
Final R indices [I> 2sigma(I)]	R1 = 0.0236, wR2 = 0.0608
R indices (all data)	R1 = 0.0242, wR2 = 0.0612
Absolute structure parameter	0.3(5), cannot be determined reliable
Largest diff. peak and hole	0.109 and -0.178 e.Å^{-3}

Atomic coordinates (x 10^4) and equivalent isotropic displacement parameters (A^2 x 10^3) for **D30A10**.

U(eq) is defined as one third of the trace of the orthogonalized Uij tensor.

	x	y	z	U(eq)
C(1)	4073(2)	4271(1)	4874(1)	20(1)
C(2)	5638(2)	4527(1)	5098(1)	20(1)
C(3)	5971(2)	5637(1)	5559(1)	20(1)
O(3)	7544(1)	5783(1)	5760(1)	25(1)
C(31)	7946(2)	6812(1)	6315(1)	27(1)
C(4)	4767(2)	6490(1)	5790(1)	20(1)
C(5)	3204(2)	6224(1)	5553(1)	20(1)
O(5)	1937(1)	6993(1)	5750(1)	26(1)
C(51)	2237(2)	8138(1)	6228(1)	28(1)
C(6)	2842(2)	5114(1)	5092(1)	20(1)
C(7)	3793(2)	3037(1)	4410(1)	21(1)
O(7)	4622(1)	2069(1)	4510(1)	29(1)
C(8)	2416(2)	2963(1)	3808(1)	19(1)
O(8)	2492(1)	1773(1)	3367(1)	22(1)
H(8O)	2810(19)	1186(15)	3688(9)	33
C(1')	2382(2)	4089(1)	3210(1)	19(1)
C(2')	3741(2)	4573(1)	2839(1)	23(1)
F(2')	5158(1)	4021(1)	3047(1)	30(1)
C(3')	3746(2)	5579(1)	2284(1)	30(1)
C(4')	2299(2)	6122(1)	2069(1)	33(1)
C(5')	890(2)	5680(1)	2406(1)	32(1)
C(6')	977(2)	4674(1)	2968(1)	25(1)
F(6')	-404(1)	4224(1)	3297(1)	37(1)

Kristallstruktur-Daten der Verbindung (*R*)-38

Empirical formula	$C_{23}H_{18}BrClO_5$
Formula weight	489.73
Temperature	123(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system, space group	Triclinic, P1 (No.1)
Unit cell dimensions	a = 9.1752(1) Å; α = 66.729(1)°
	b = 10.9323(1) Å; β = 71.048(1)°
	c = 12.4293(2) Å; γ = 79.678(1)°
Volume	1081.36(2) A^3
Z, Calculated density	2, 1.504 Mg/m^3
Absorption coefficient	2.056 mm^{-1}
F(000)	496
Crystal size	0.50 x 0.40 x 0.25 mm
Diffractometer	Nonius KappaCCD
Theta range for data collection	2.71 to 25.01°
Limiting indices	$-10 \le h \le 10$, $-13 \le k \le 13$, $-14 \le L \le 14$
Reflections collected / unique	20072 / 7589 [R(int) = 0.0406]
Completeness to theta = 25.01	99.8 %
Absorption correction	Empirical from multiple refl.
Max. and min. transmission	0.60449 and 0.44089

Refinement method	Full-matrix least-squares on F^2
Data / restraints / parameters	7589 / 3 / 529
Goodness-of-fit on F^2	1.085
Final R indices [I> 2sigma(I)]	R1 = 0.0393, wR2 = 0.1094
R indices (all data)	R1 = 0.0435, wR2 = 0.1113
Absolute structure parameter	-0.017(6)
Largest diff. peak and hole	1.494 and -0.909 e.A^{-3}
	probably disorder in 4-chlorophenyl group

Atomic coordinates (x 10^4) and equivalent isotropic displacement parameters (A^2 x 10^3) for **(*R*)-38**.

U(eq) is defined as one third of the trace of the orthogonalized Uij tensor.

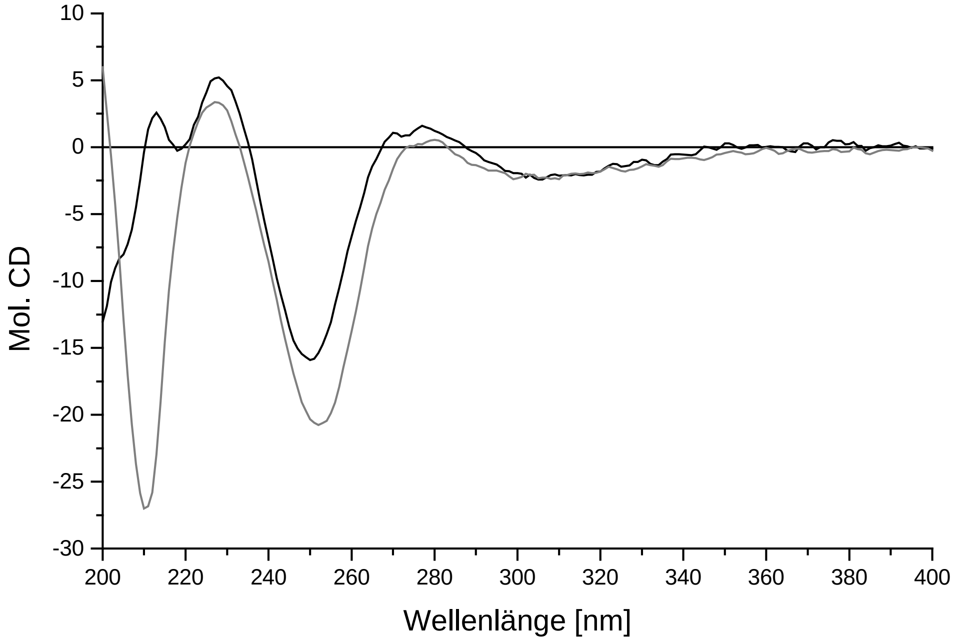
	x	y	z	U(eq)
Br(1)	-134(1)	2549(1)	10782(1)	42(1)
Cl(1)	8245(1)	8642(1)	5154(1)	38(1)
C(1)	7282(4)	7193(4)	7977(3)	23(1)
C(2)	7519(4)	7257(4)	9125(4)	23(1)
O(2)	6930(3)	6448(3)	10120(2)	27(1)
C(3)	8491(4)	8300(4)	8966(4)	23(1)
C(4)	8754(4)	8308(4)	10007(3)	21(1)
C(5)	9668(4)	9267(4)	9880(4)	21(1)
O(5)	10039(3)	9373(3)	10825(3)	29(1)
C(51)	9495(6)	8403(5)	12020(4)	33(1)
C(6)	10315(4)	10206(4)	8747(4)	24(1)
C(7)	10052(4)	10180(4)	7718(4)	24(1)
O(7)	10650(3)	11031(3)	6554(2)	29(1)
C(71)	11625(5)	12005(5)	6378(4)	37(1)
C(8)	9127(4)	9238(4)	7820(4)	23(1)
O(9)	6123(3)	6273(3)	8343(2)	22(1)
C(10)	4686(4)	6704(4)	8824(4)	24(1)
O(10)	4373(3)	7813(3)	8873(3)	27(1)

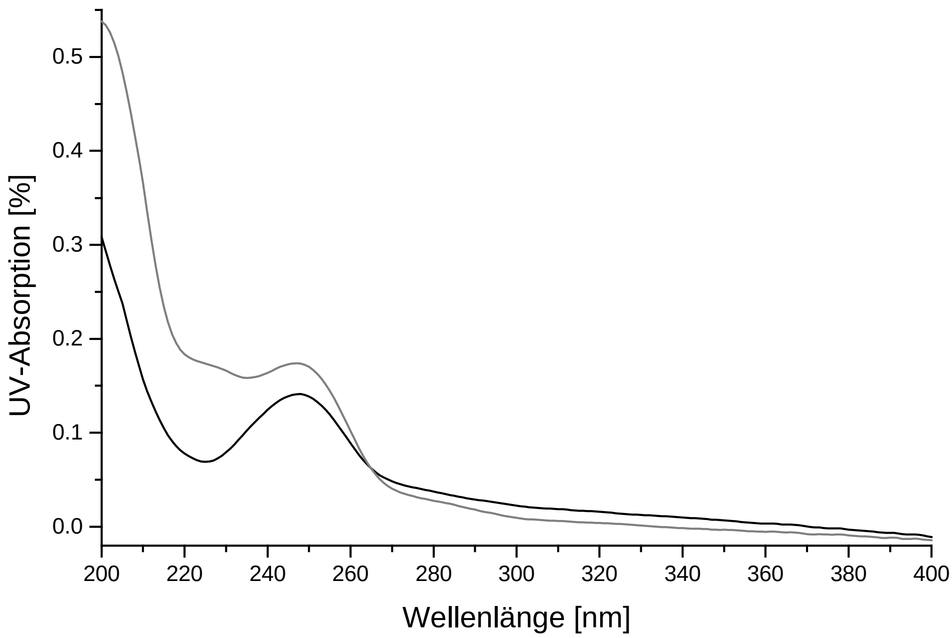
C(11)	3540(4)	5661(4)	9276(3)	22(1)
C(12)	2016(5)	5981(4)	9853(4)	25(1)
C(13)	922(5)	5046(4)	10299(4)	28(1)
C(14)	1363(5)	3821(4)	10185(4)	30(1)
C(15)	2883(5)	3510(4)	9628(4)	33(1)
C(16)	3959(5)	4452(4)	9163(4)	28(1)
C(17)	8729(4)	6681(4)	7230(3)	22(1)
C(18)	9235(5)	7241(4)	5948(4)	26(1)
C(19)	10512(5)	6708(4)	5289(4)	30(1)
C(20)	11347(5)	5619(5)	5909(4)	31(1)
C(21)	10920(5)	5057(5)	7164(4)	30(1)
C(22)	9585(5)	5598(4)	7814(4)	28(1)
Br(1')	16416(1)	995(1)	1194(1)	53(1)
Cl(1')	7815(2)	3508(2)	7385(1)	51(1)
C(1')	8335(4)	4181(4)	4650(4)	26(1)
C(2')	7594(5)	5106(4)	3631(4)	27(1)
O(2')	8081(4)	5048(4)	2633(3)	44(1)
C(3')	6280(4)	6063(4)	3926(4)	21(1)
C(4')	5488(4)	6714(4)	3046(4)	22(1)
C(5')	4303(4)	7640(4)	3250(4)	21(1)
O(5')	3404(3)	8328(3)	2484(3)	26(1)
C(51')	3796(5)	8160(4)	1334(4)	29(1)
C(6')	3908(4)	7941(4)	4305(4)	22(1)
C(7')	4690(4)	7280(4)	5181(3)	21(1)
O(7')	4354(3)	7518(3)	6238(3)	30(1)
C(71')	3045(6)	8400(5)	6471(4)	40(1)
C(8')	5880(4)	6344(4)	5000(4)	22(1)
O(9')	9686(3)	3479(3)	4121(3)	27(1)
C(10')	10973(4)	4198(4)	3481(4)	23(1)
O(10')	11006(4)	5342(3)	3347(3)	33(1)
C(11')	12270(4)	3379(4)	2984(3)	23(1)
C(12')	12091(5)	2125(4)	3020(4)	26(1)
C(13')	13326(5)	1414(4)	2492(4)	29(1)
C(14')	14743(5)	1958(4)	1961(4)	30(1)
C(15')	14986(5)	3187(4)	1939(4)	34(1)
C(16')	13743(5)	3897(4)	2444(4)	28(1)
C(17')	7268(3)	3044(3)	5576(3)	38(1)
C(18')	7000(4)	2695(3)	6825(3)	47(1)
C(19')	6098(4)	1631(4)	7641(3)	61(2)
C(20')	5465(4)	918(3)	7208(4)	63(2)
C(21')	5734(4)	1268(3)	5959(4)	72(2)
C(22')	6635(4)	2331(3)	5143(3)	109(4)

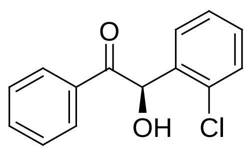
6.6 Ausgewählte Spektren

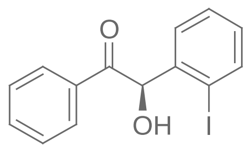
6.6.1 CD- und UV/VIS-Spektren

CD- und UV/VIS-Spektren von unsymmetrischen (*R*)-Benzoinen



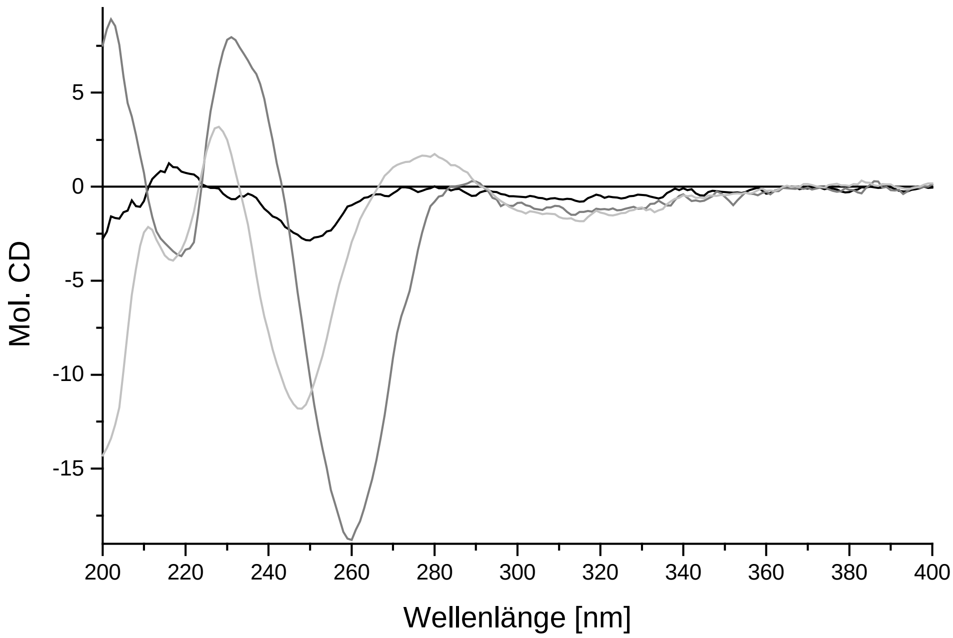


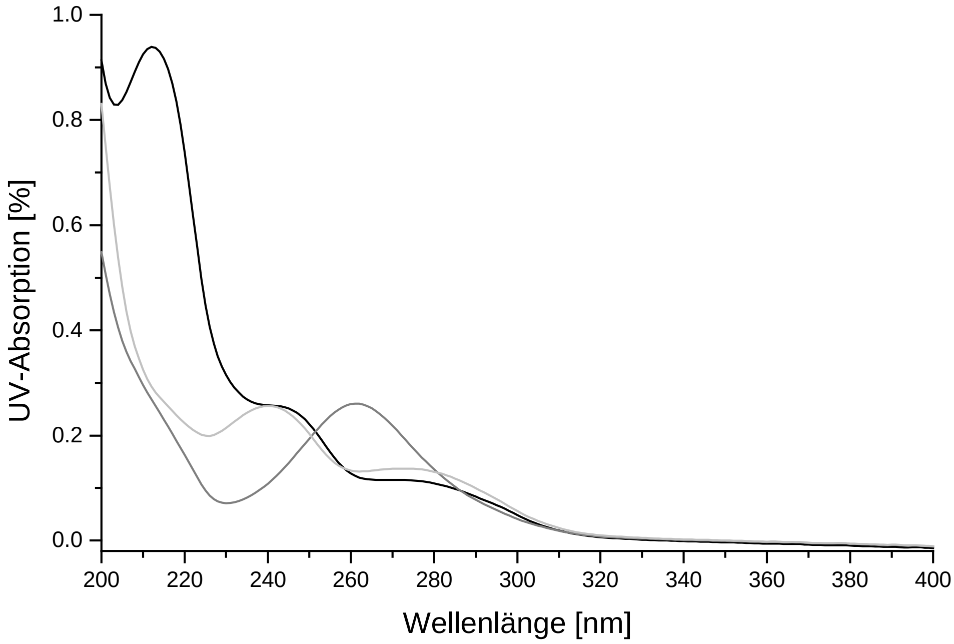


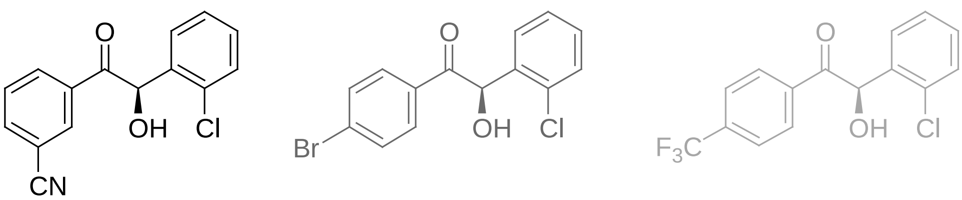


D1A2
ee >99 %

D1A6
ee 95 %



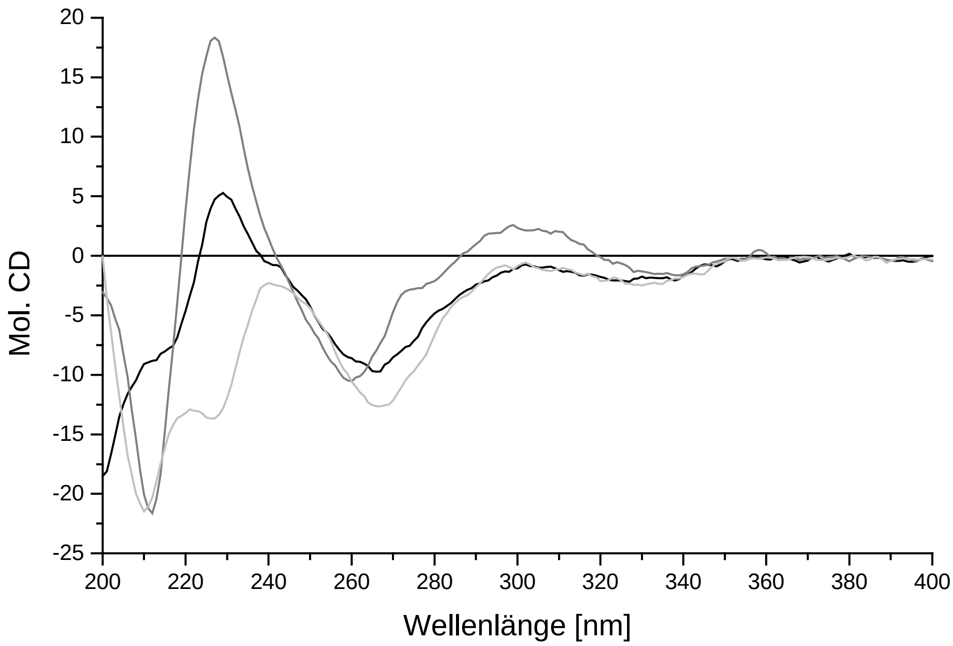


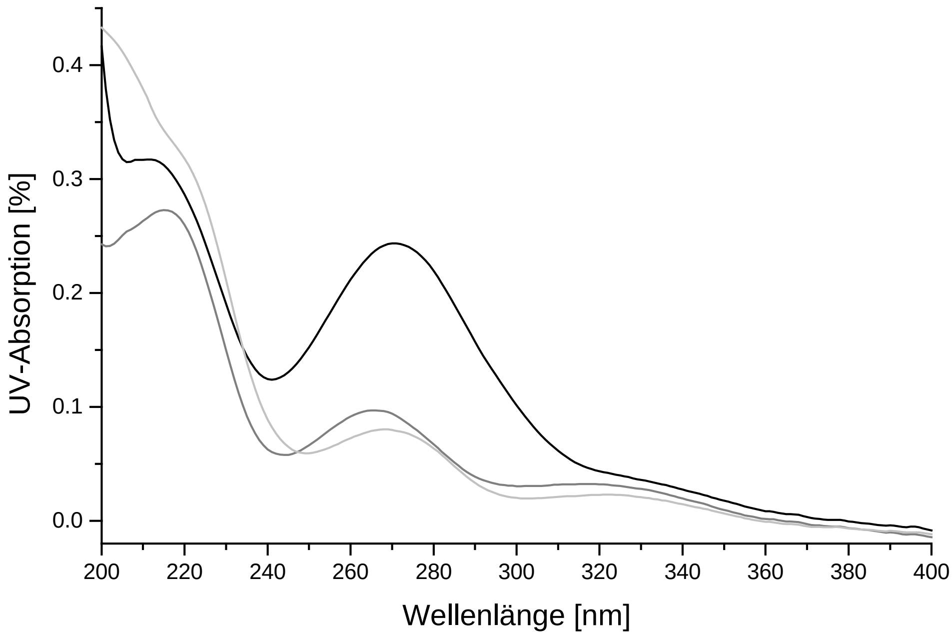


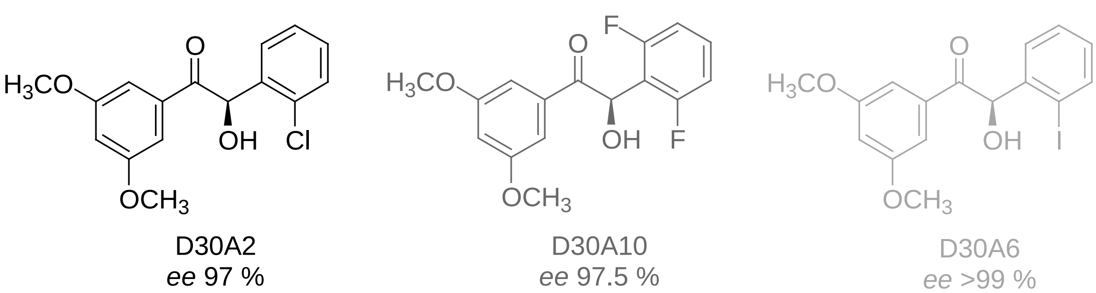
D18A2
ee 44 %

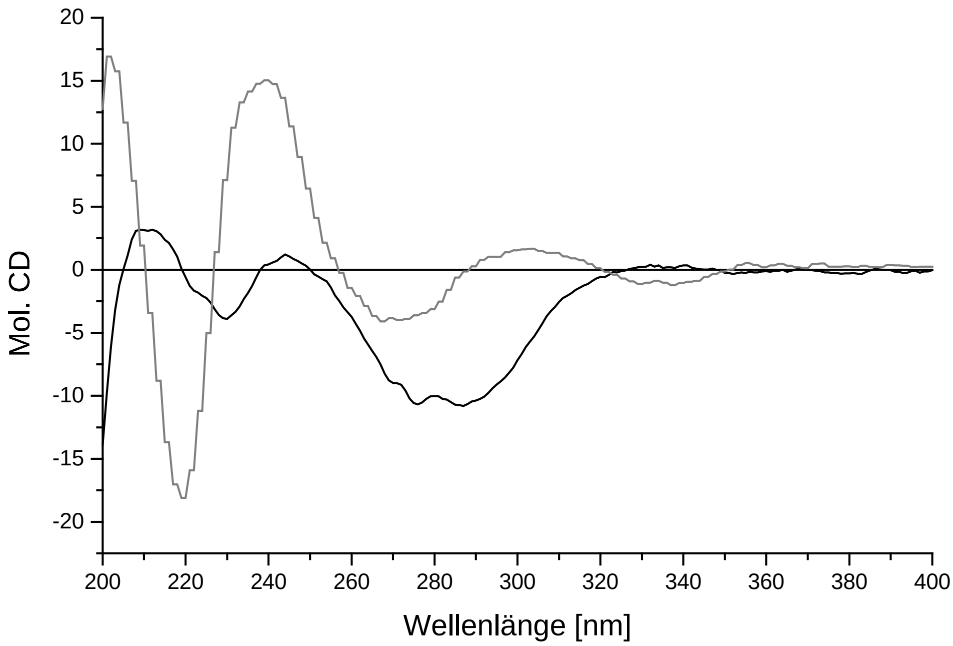
D22A2
ee 88 %

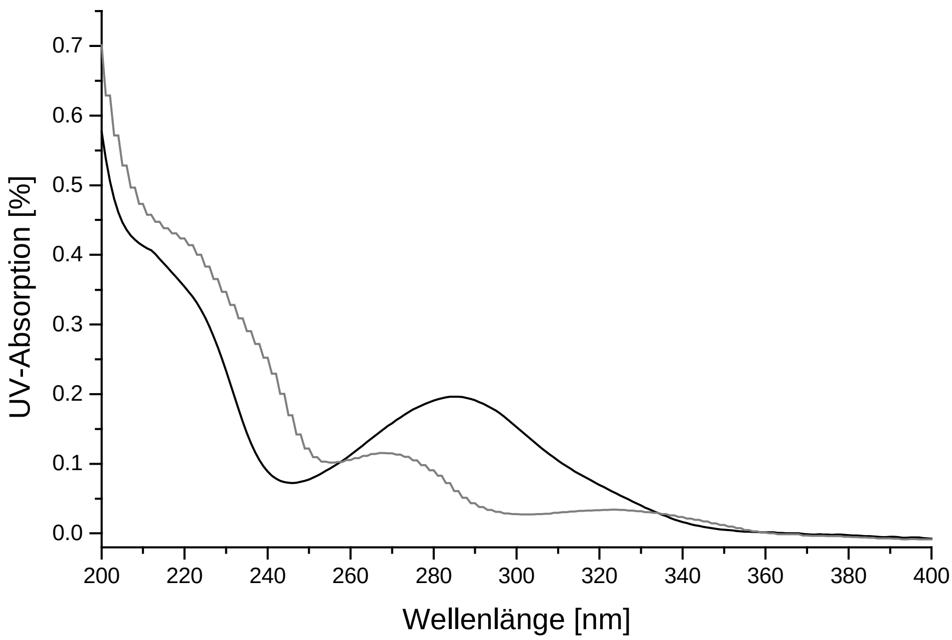
D24A2
ee 93 %

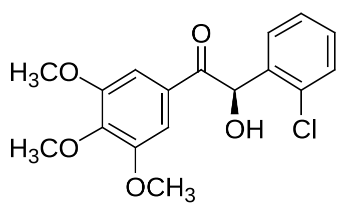

Mol. CD
Wellenlänge [nm]


UV-Absorption [%]
Wellenlänge [nm]

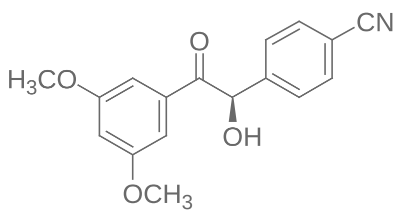

D30A2
ee 97 %
D30A10
ee 97.5 %
D30A6
ee >99 %



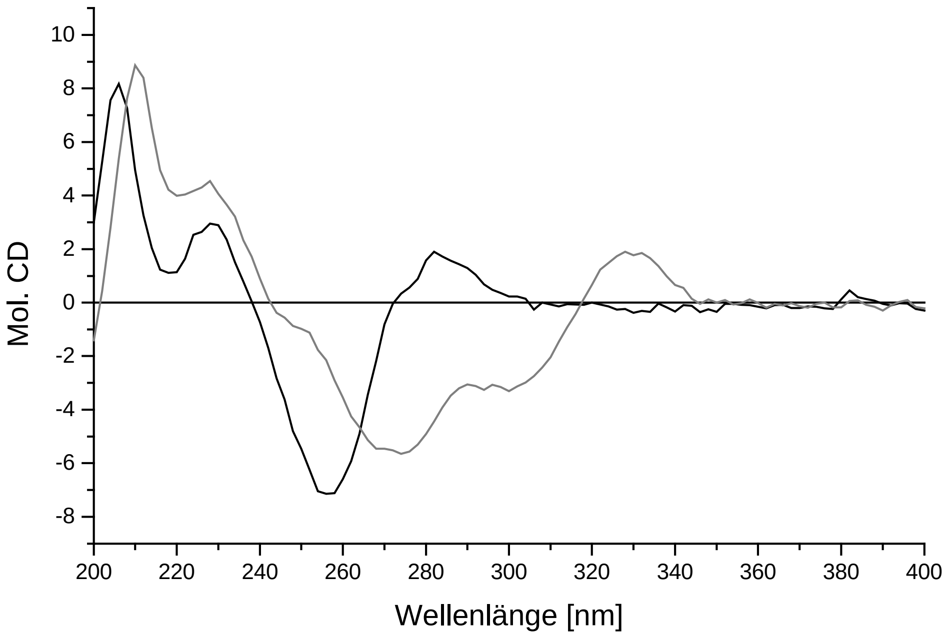


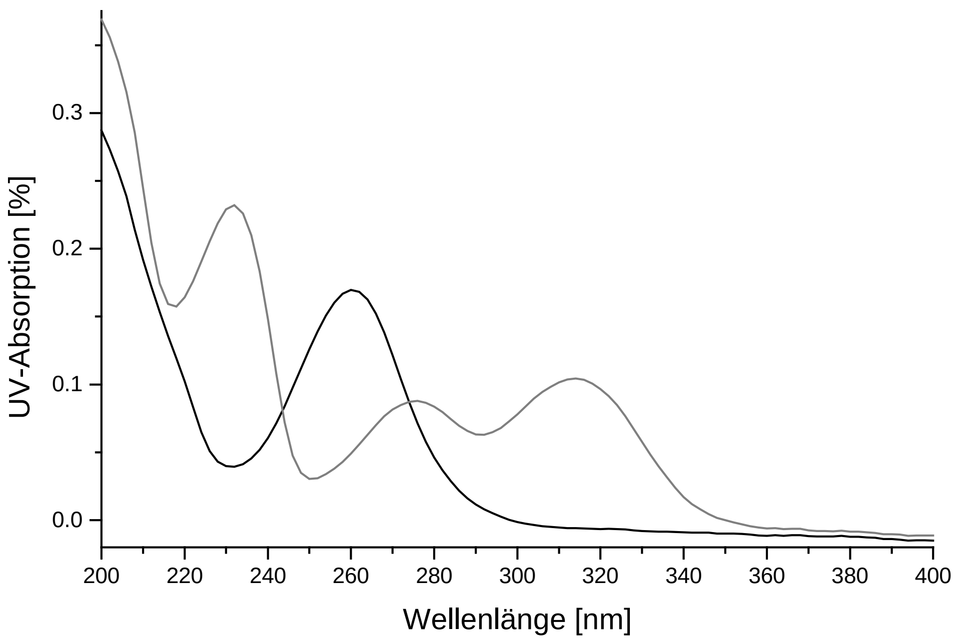


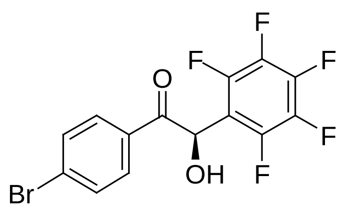
D31A2
ee 98 %



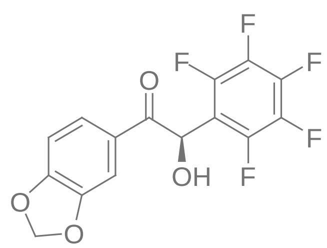
D30A43
ee 93 %





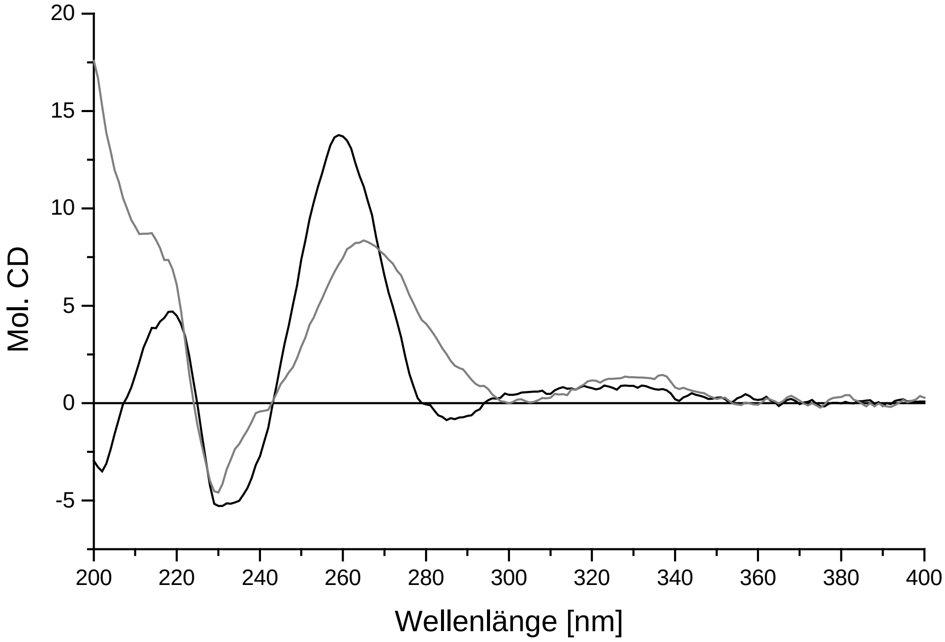


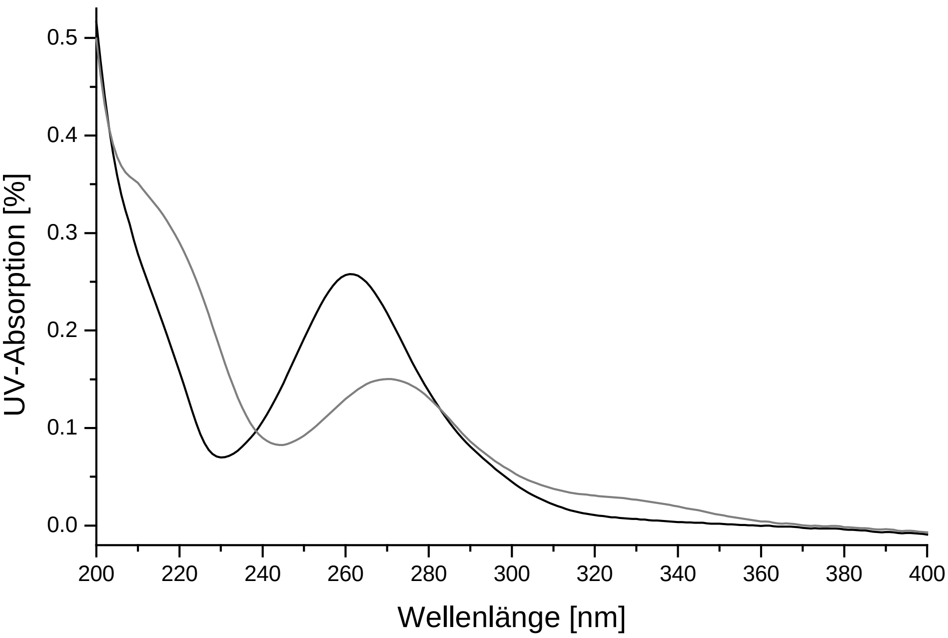
D22A12
ee n.b.

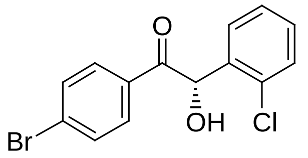


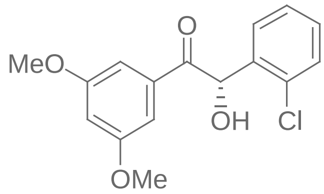
D29A12
ee n.b.

CD- und UV/VIS-Spektren von unsymmetrischen (*S*)-Benzoinen





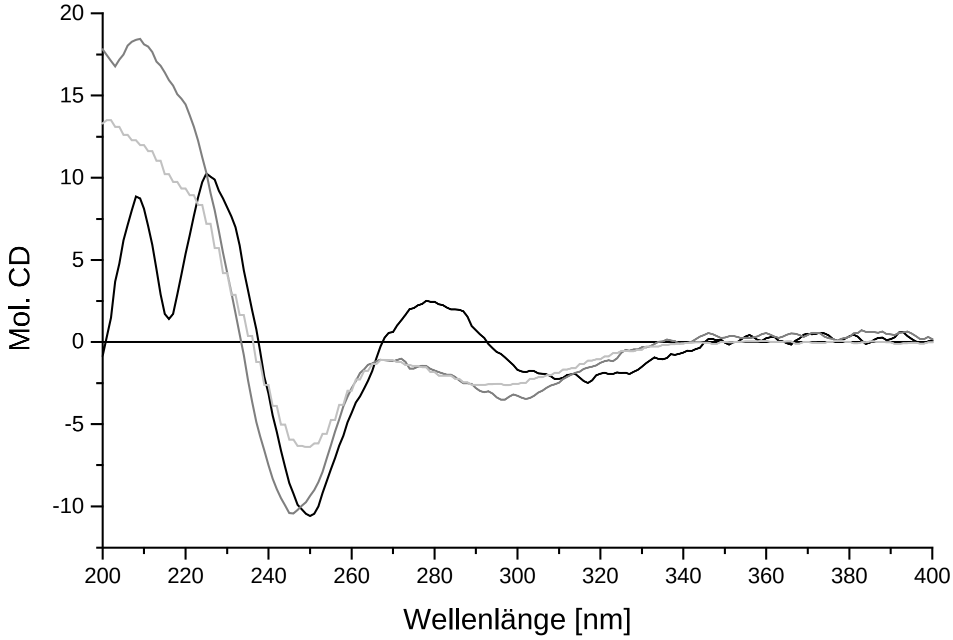


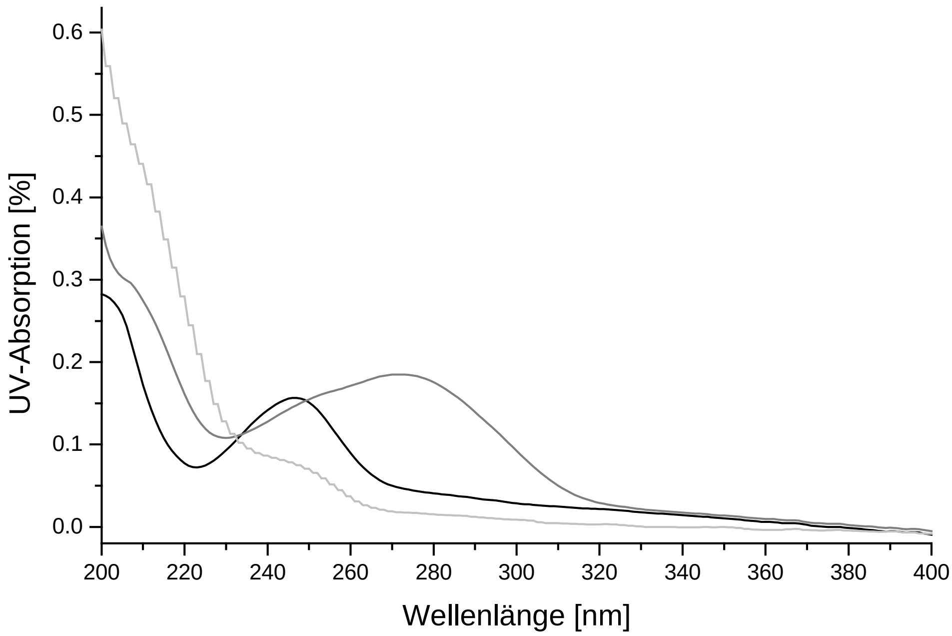


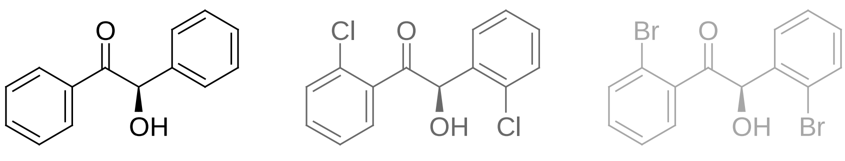
(*S*)-D22A2
ee 79 %

(*R*)-D30A2
ee >99 %

CD- und UV/VIS-Spektren von symmetrischen (*R*)-Benzoinen



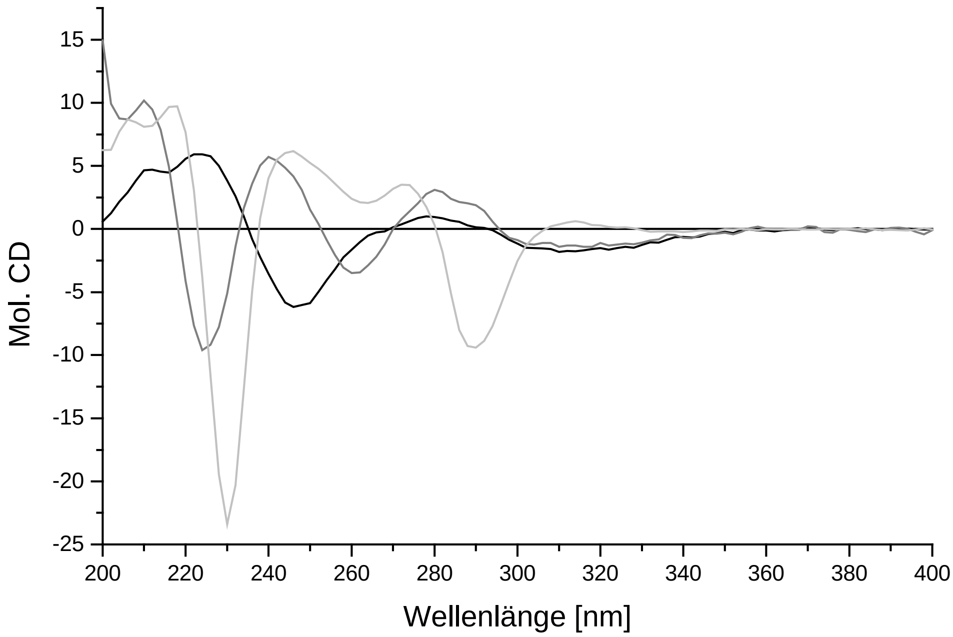


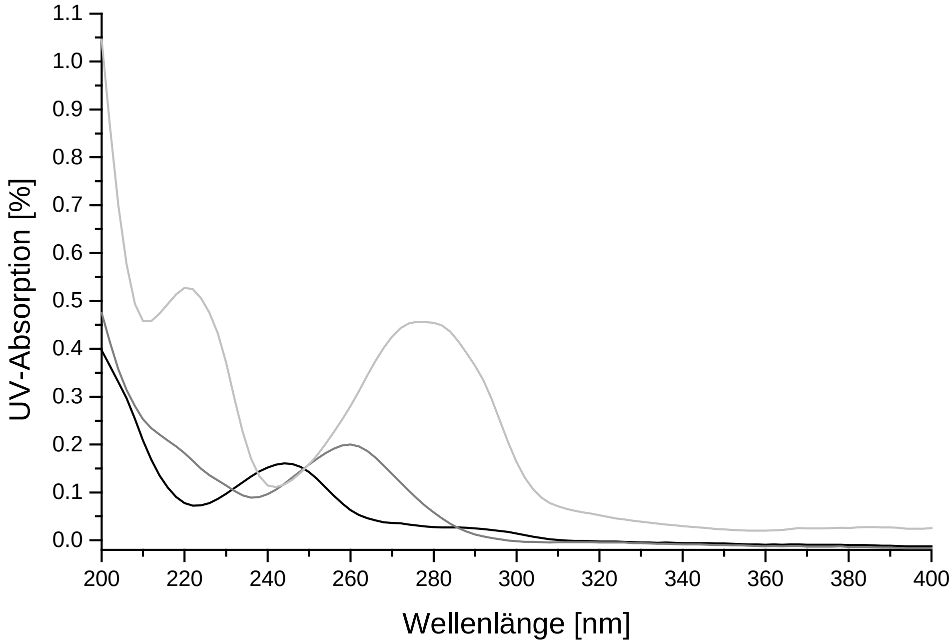


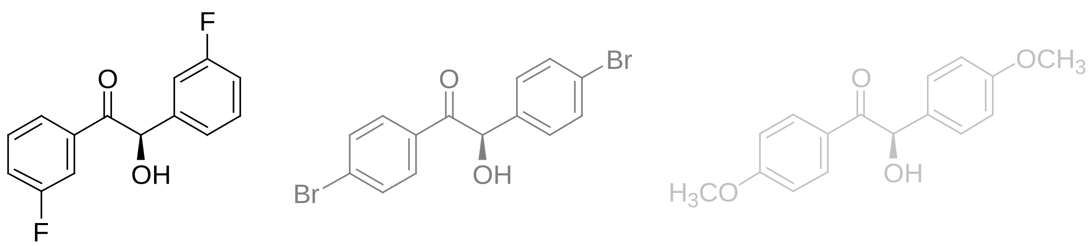
DA1 *ee* >99 %

DA2 *ee* 96 %

DA5 *ee* 95 %



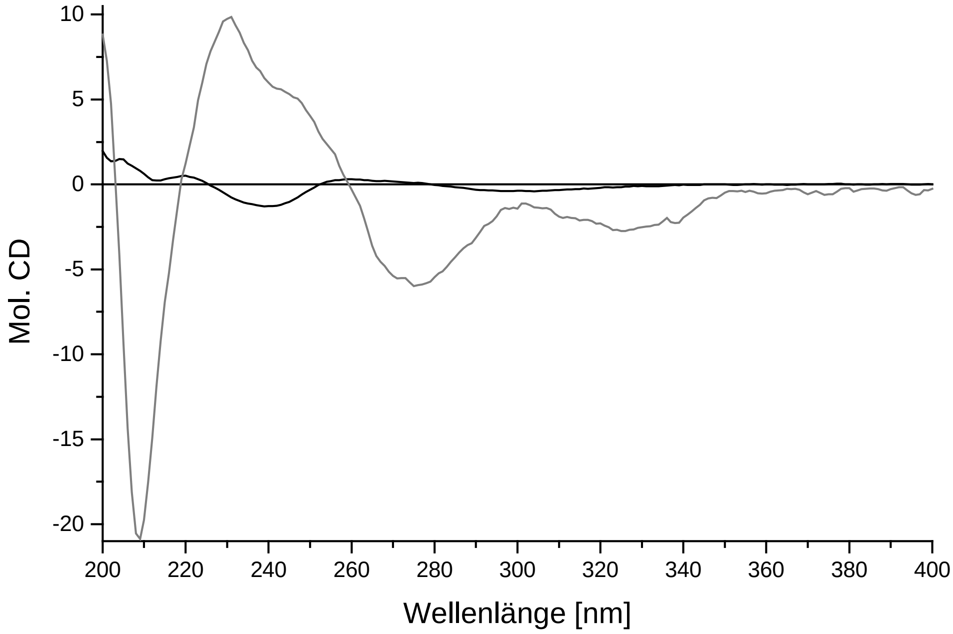


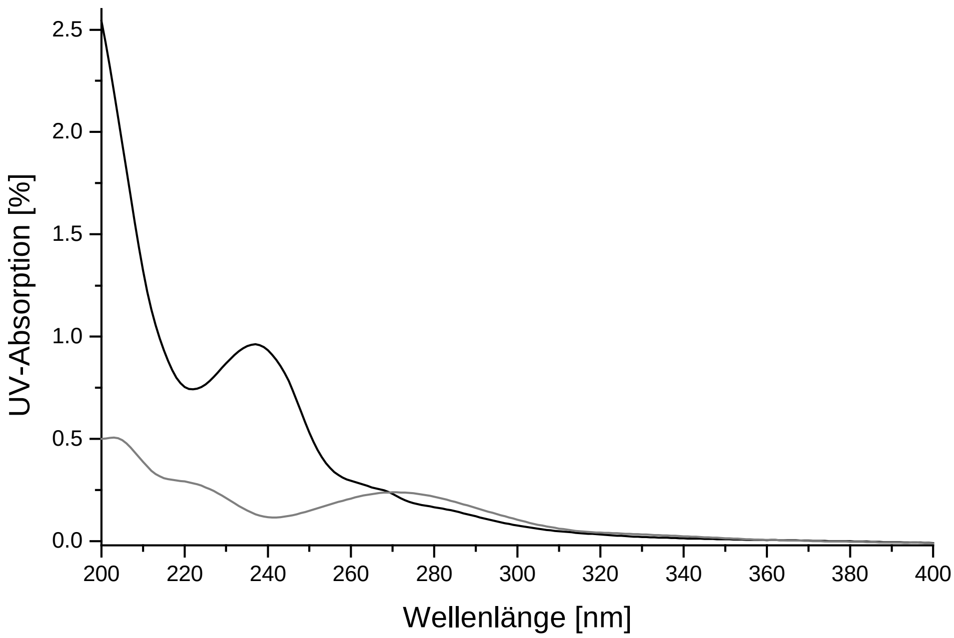


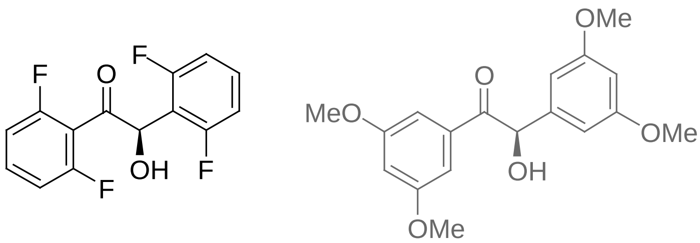
DA17
ee 94 %

DA22
ee >99 %

DA21
ee >99 %



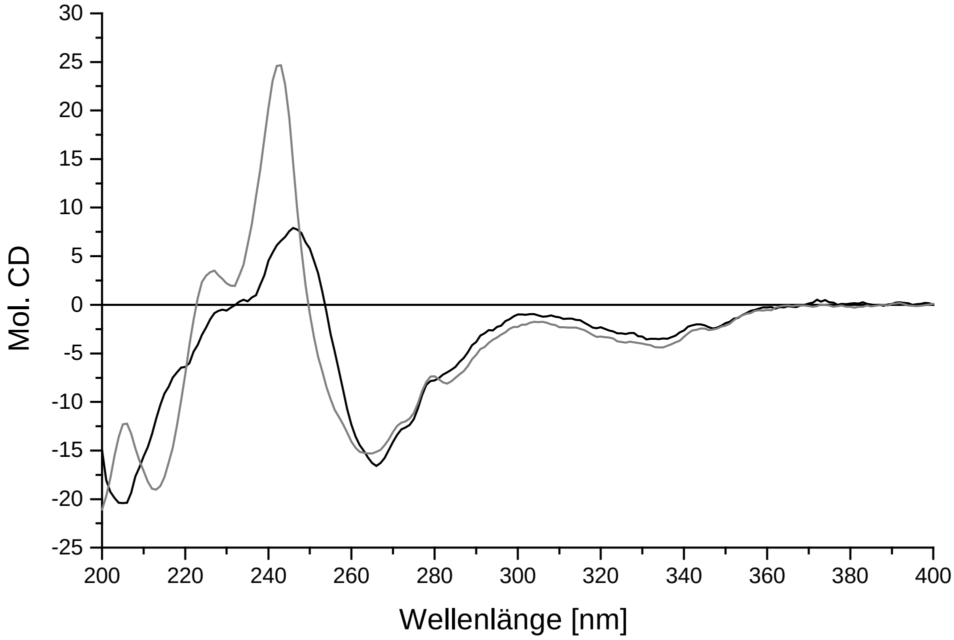


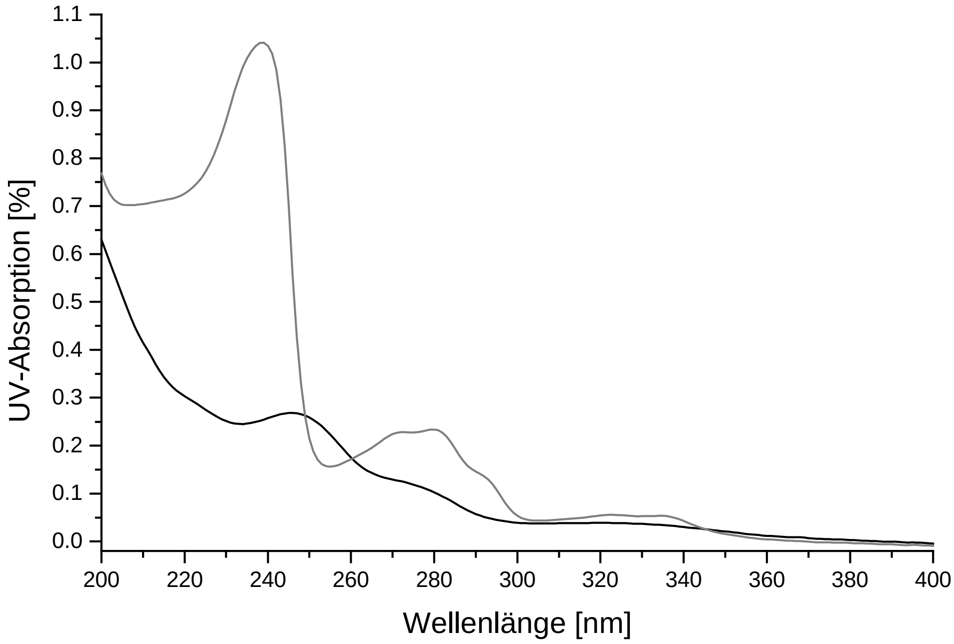


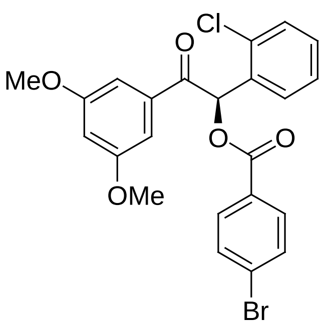
DA10
ee 16 %

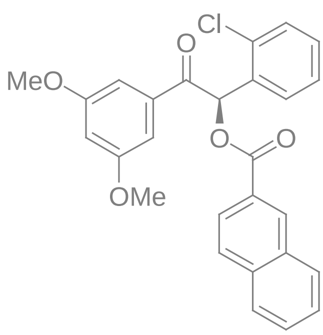
DA30
ee >99 %

CD- und UV/VIS-Spektren von (*R*)-Benzoin-Derivaten









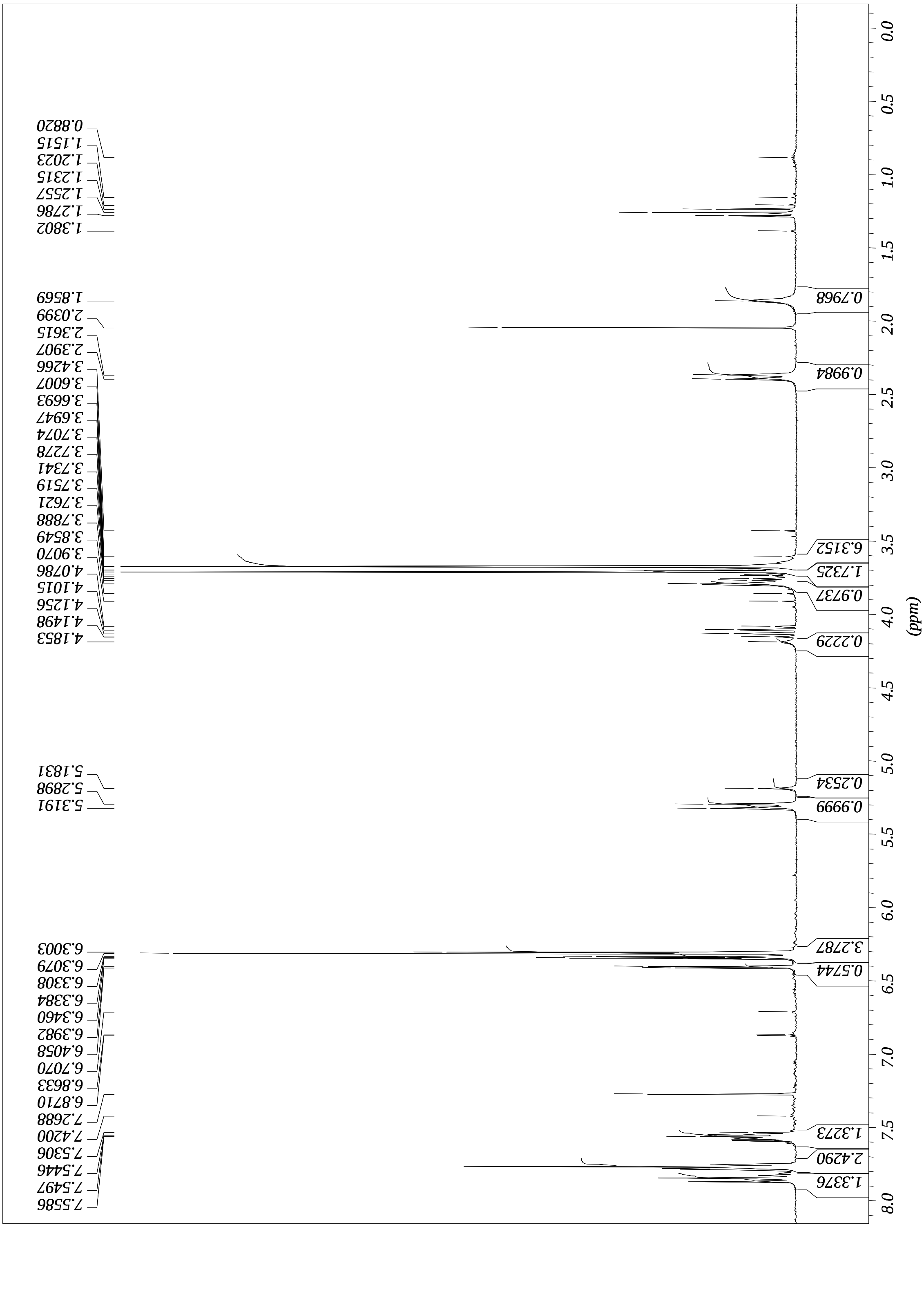
(*R*)-38
ee 97 %

(*R*)-39
ee 98.5 %

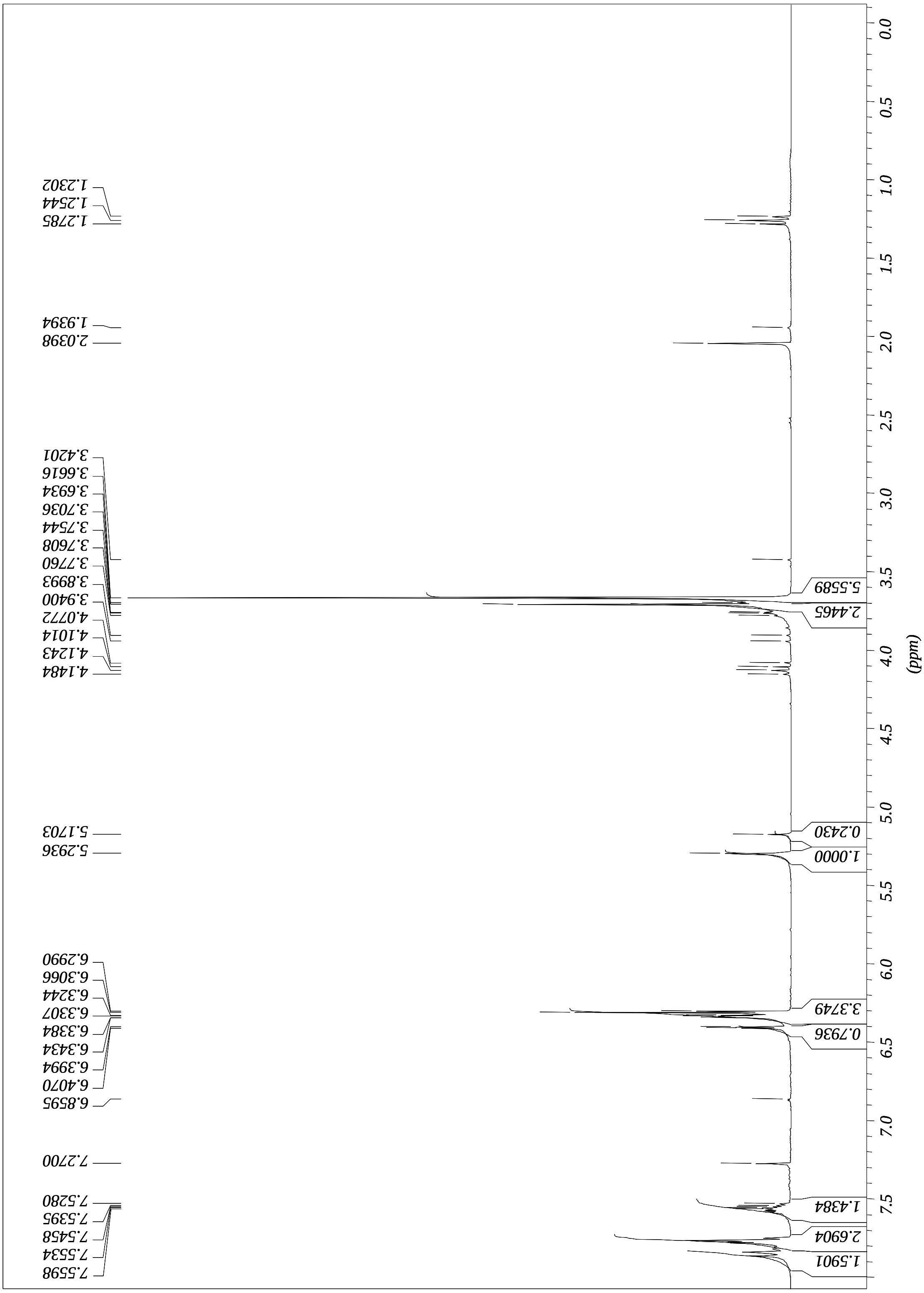
6.6.2 NMR-Spektren

NMR-Spektren des Substanzgemisches der Umsetzung der Aldehyde 30 und 45 mit BAL

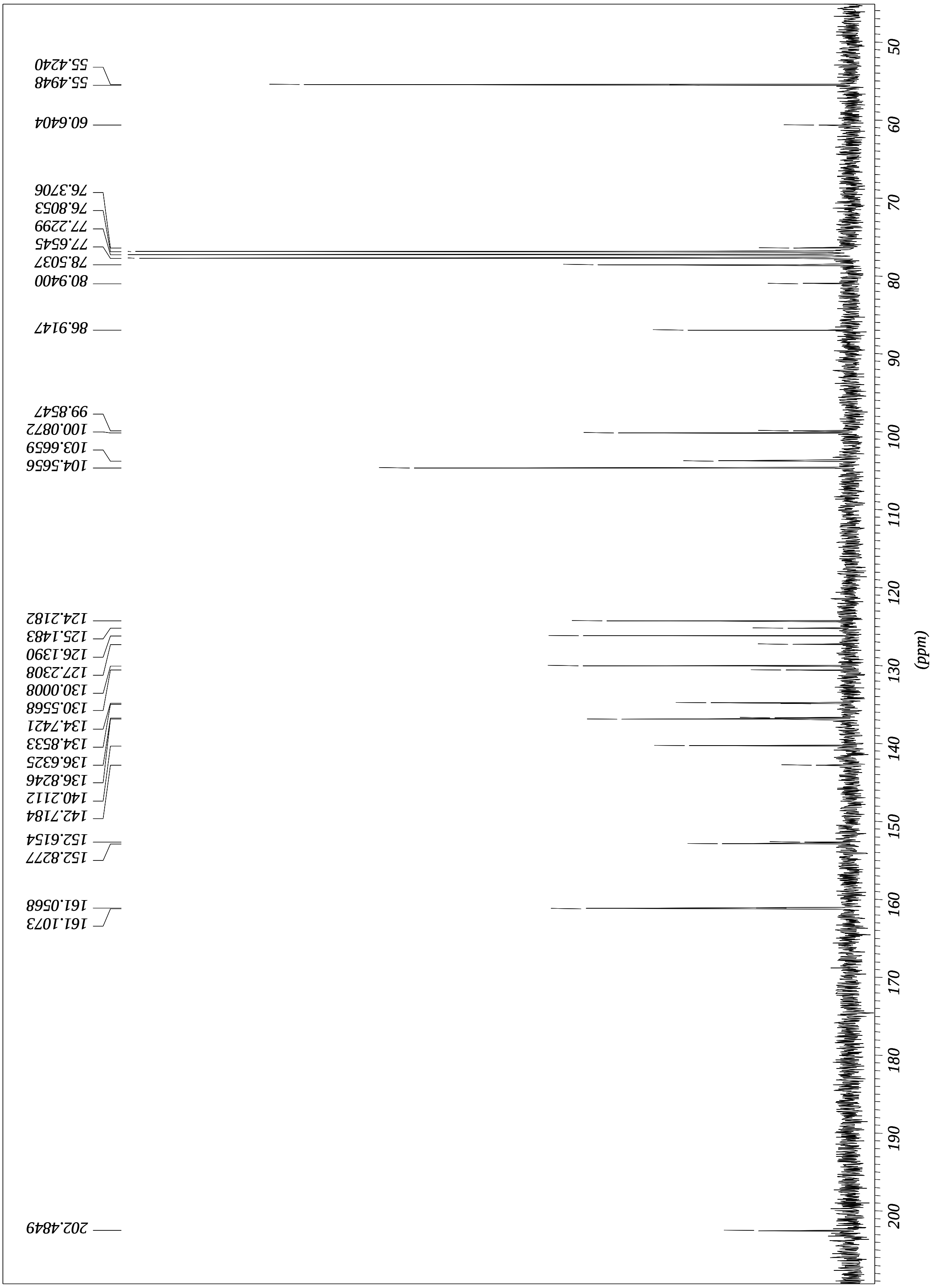
^{1}H-NMR-Spektrum (300 MHz, $CDCl_3$)



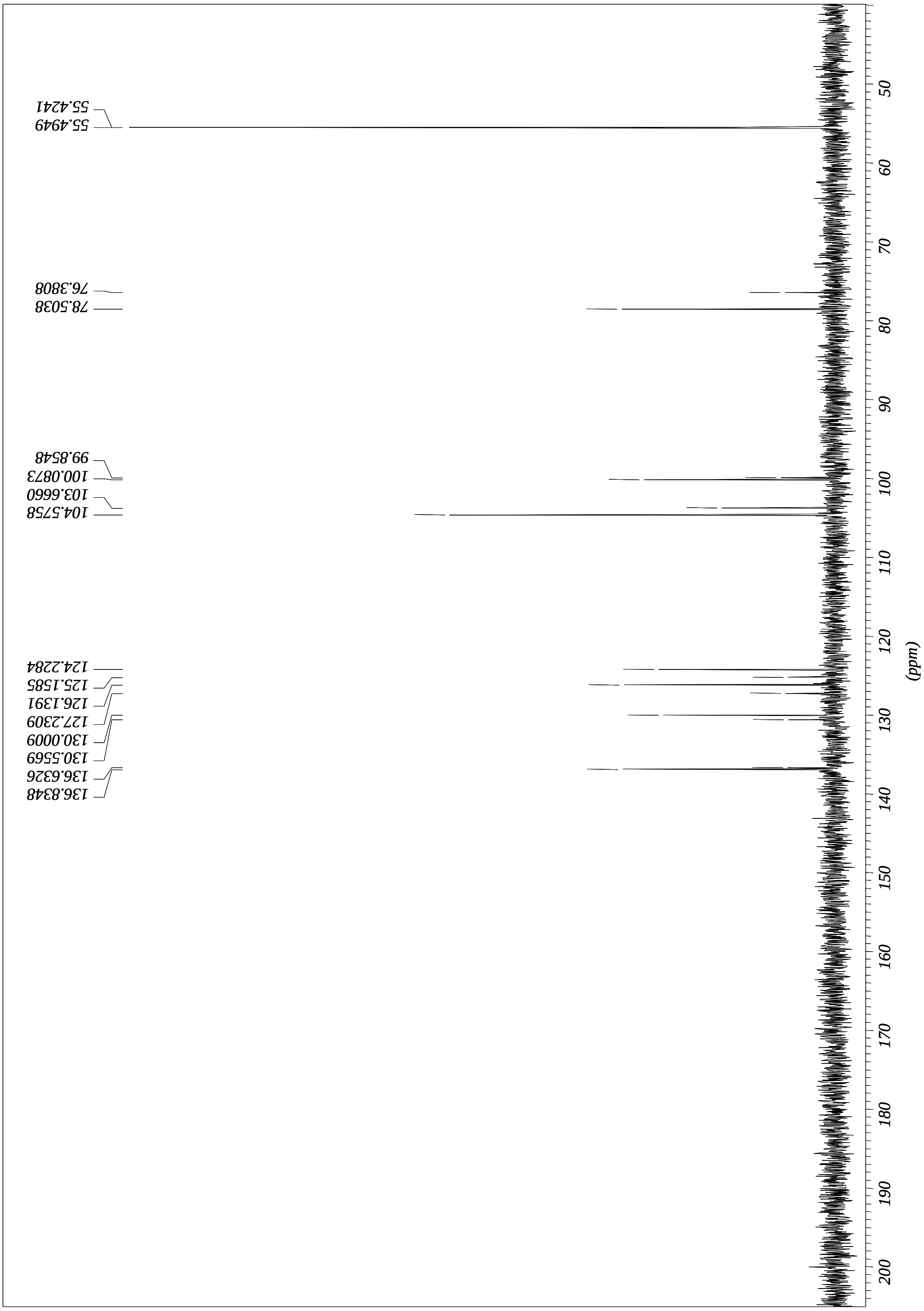
[1]H-NMR-Spektrum (300 MHz, $CDCl_3$) nach Deuterium-Austausch



^{13}C-NMR-Spektrum (75 MHz, $CDCl_3$)



DEPT-Spektrum (75 MHz, $CDCl_3$)



7. Literaturverzeichnis und Anmerkungen

[1] a) A. M. Rouhi, Chiral Business; Fine Chemicals Companies are Jockeying for Position to Deliver the Increasingly Complicated Chiral Small Molecules of the Future, *Chem. Eng. News* **2003**, *81*, 45-61; b) S. C. Stinson, Chiral Drug Interactions; Drug Delivery Systems, Threats from Generics, and FDA Requirements all Intersect the Issue of Chirality, *Chem. Eng. News* **1999**, *77*, 101-120.

[2] Die Verwendung des Begriffs „direkte Kreuzkupplung" in diesem Sinne erfolgt in Analogie zur bereits für die Kreuz-Aldol-Reaktion übliche Definition: a) B. Alcaide, P. Almendros, The Direct Catalytic Asymmetric Cross-Aldol Reaction of Aldehydes, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 884-886; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 858-860; b) A. Córdova, W. Notz, C. F. Barbas III, Direct Organocatalytic Aldol Reactions in Buffered Aqueous Media, *Chem. Comm.* **2002**, 3024-3025.

[3] Eine gute Übersicht über die als Kreuzkupplungen bezeichneten, meist Metall-katalysierten C-C-Bindungs-knüpfungs-Reaktionen liefert: *Topics in Current Chemistry 219. Cross-Coupling Reactions: A Practical Guide* (Hrsg.: N. Miyaura, Hokkaido University), Springer Verlag: Berlin, Heidelberg, New York, **2002**.

[4] a) C. Dai, G. C. Fu, The First General Method for Palladium-Catalyzed Negishi Cross-Coupling of Aryl and Vinyl Chlorides: Use of Commercially Available $Pd(P(t\text{-}Bu)_3)_2$ as a Catalyst, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 2719-2724; b) S. E. Denmark, R. F. Sweis, Fluoride-Free Cross-Coupling of Organosilanols, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6439-6440.

[5] F. Wöhler, J. Liebig, Untersuchungen über das Radikal der Benzoesäure, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1832**, *3*, 249-287.

[6] Als gemischte oder unsymmetrische Benzoine werden Benzoine bezeichnet, deren zwei aromatische Reste nicht identisch sind.

[7] E. Fischer, Über das Furfurol, *Annalen der Chemie* **1882**, *211*, 214-232.

[8] H. Staudinger, Über die Autoxydation organischer Verbindungen, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1913**, *46*, 3530-3538.

[9] S. S. Jenkins, L. A. Bigelow, J. S. Buck, The Structure of *para*-Dimethylaminobenzoin, *J. Am. Chem. Soc.* **1930**, *52*, 5198-5204.

[10] Noch 1982 wurde veröffentlicht, dass die Umsetzung von Benzaldehyd und *para*-Dimethylaminobenzaldehyd in Gegenwart von Cyanid selektiv 4'-Dimethylamino-benzoin liefern würde: A. Grazyk, E. Białkowska, A. Konarzewski, Solvent Effects on the Electronic Strucutre of Bis(4-dimethylaminodithiobenzyl) Nickel from UV-VIS and EPR Spectra, *Tetrahedron* **1982**, *38*, 2715-2720.

[11] Eine detaillierte Übersicht über die Synthese unsymmetrischer Benzoine bis 1949 liefert: J. S. Buck, W. S. Ide, The Synthesis of Benzoins, in *Organic Reactions, Vol. 4* (Hrsg.: R. Adams, W. E. Bachmann, H. A. Blatt, L. F. Fieser, J. R. Johnson, H. R. Snyder), Wiley, New York, **1949**, 269-304.

[12] G. Stork, L. Maldonado, Anions of Protected Cyanohydrins as Acyl Carbanion Equivalents an Their Use in a New Synthesis of Ketones, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 5286-5287; b) S. Hünig, G. Wehner, Nucleophile Acylierung mit verkappten Acylanionen; III. Synthese von α-Hydroxyketonen, *Synthesis* **1975**, 391-392.

[13] D. Seebach, Methoden der Reaktivitätsumpolung, *Angew. Chem.* **1979**, *91*, 259-278; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1979**, *18*, 239-258.

[14] a) K. Deuchert, U. Hertenstein, S. Hünig, G. Wehner, Nucleophile Acylierung von Alkylierungsmitteln mit aromatischen und heteroaromatischen Aldehyden, *Chem. Ber.* **1979**, *112*, 2045-2061; b) S. Hünig, G. Wehner,

Nucleophile Acylierung von Aldehyden und Ketonen unter anionischer 1,4-*O*,*O*-Silylgruppenwanderung, *Chem. Ber.* **1979**, *112*, 2062-2067; c) M. D. Rozwadowska, Cyanohydrins as Substrates in Benzoin Condensation; Regiocontrolled Mixed Benzoin Condensation, *Tetrahedron* **1985**, *41*, 3135-3140; d) R. S. Rock, S. I. Chan, Synthesis and Photolysis Properties of a Photolabile Linker Based on 3'-Methoxybenzoin, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 1526-1529.

[15] a) J. E. T. Corrie, D. R. Trentham, Synthetic, Mechanistic, and Photochemical Studies of Phosphate Esters of Substituted Benzoins, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1992**, 2409-2417; b) G. Papageorgiou, J. E. T. Corrie, Synthesis and Properties of Carbamoyl Derivatives of Photolabile Benzoins, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 3917-3932; c) M. C. Pirrung, S. W. Shuey, Photoremovable Protecting Groups for Phosphorylation of Chiral Alkohols; Asymmetric Synthesis of Phosphotriesters of (–)-3',5'-Dimethoxybenzoin, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3890-3897; d) M. C. Pirrung, L. Fallon, D. C. Lever, S. W. Shuey, Inverse Phosphotriester DNA Synthesis Using Photochemically-Removable Dimethoxybenzoin Phosphate Protecting Groups, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2129-2136; e) J. F. Cameron, C. G. Willson, J. M. J. Fréchet, Photogeneration of Amines from α-Keto Carbamates: Design and Preparation of Photoactive Compounds, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1997**, 2429-2442; f) M. H. B. Stowell, R. S. Rock, D. C. Rees, S. I. Chan, Efficient Synthesis of Photolabile Alkoxy Benzoin Protecting Groups, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 307-310; g) R. S. Rock, S. I. Chan, Preparation of a Water-Soluble "Cage" Based on 3',5'-Dimethoxybenzoin, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 10766-10767.

[16] a) N.-H. Nam, Y. Kim, Y.-J. You, D.-H. Hong, H.-M. Kim, B.-Z. Ahn, Combretoxazolones: Synthesis, Cytotoxicity and Antitumor Activity, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 3073-3076; b) T. E. Barta, M. A. Stealey, P. W. Collins, R. M. Weier, Antiinflammatory 4,5-Diarylimidazoles as selective Cyclooxygenase Inhibitors, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 3443-3448; c) J. G. Lombardino, E. H. Wiseman, Preparation and Antiinflammatory Activity of Some Nonacidic Trisubstituted Imidazoles, *J. Med. Chem.* **1974**, *17*, 1182-1188; d) I. Lantos, P. E. Bender, K. A. Razgaitis, B. M. Sutton, M. J. DiMartino, D. E. Griswald, D. T. Walz, Antiinflammatory Activity of 5,6-Diaryl-2,3-dihydroimidazo[2,1-*b*]thiazoles; Isomeric 4-Pyridyl and 4-Substituted Phenyl Derivatives, *J. Med. Chem.* **1984**, *27*, 72-75; e) J. Foricher, F. Montavon, K.-H. Pfoertner, P. Schönholzer, Synthese und Reaktionen des 5-[*p*-(Dimethylamino)phenyl]-2,2-dimethyl-4-phenyl-3-oxazolins, *Helv. Chim. Acta* **1985**, *68*, 592-599; f) P. E. Bender, D. T. Hill, P. H. Offen, K. Razgaitis, P. Lavanchy, O. D. Stringer, B. M. Sutton, D. E. Griswald, M. J. DiMartino, D. T. Walz, I. Lantos, C. B. Ladd, 5,6-Diaryl-2,3-dihydroimidazo[2,1-*b*]thiazoles: A New Class of Immunoregulatory Antiinflammatory Agents, *J. Med. Chem.* **1985**, *28*, 1169-1177; g) R. Shirai, H. Takayama, A. Nishikawa, Y. Koiso, Y. Hashimoto, Asymmetric Synthesis of Antimitotic Combretadioxolane with Potent Antitumor Activity Against Multi-Drug Resistant Cells, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 1997-2000; h) G. R. Pettit, J. W. Lippert, D. L. Herald, A Pinacol Rearrangement/Oxidation Synthetic Route to Hydroxyphenstatin, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 7438-7444.

[17] a) W. R. Jackson, H. A. Jacobs, G. S. Jayatilake, B. R. Matthews, K. G. Watson, Application of Optically Active Aryl Cyanohydrins in the Synthesis of α-Hydroxy Aldehydes, α-Hydroxy Ketones, and β-Hydroxy Amines, *Aust. J. Chem.* **1990**, *43*, 2045-2062; b) A. McKenzie, A. L. Kelman, Optically Active Mixed Benzoins Derived from (+)-Mandelonitrile, *J. Chem. Soc.* **1934**, 412-418.

[18] X. Linghu, J. R. Potnick, J. S. Johnson, Metallophosphites as Umpolung Catalysts: The Enantioselective Cross Silyl Benzoin Reaction, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 3070-3071.

[19] a) J. Konishi, H. Ohta, G.-i. Tsuchihashi, Asymmetric Reduction of Benzil to Benzoin Catalyzed by the Enzyme System of a Microorganism, *Chemistry Lett.* **1985**, 1111-1112; b) H. Ohta, J. Konishi, Y. Kato, G.-i. Tsuchihashi, Microbial Reduction of 1,2-Diketones to Optically Active α-Hydroxyketones, *Agric. Biol. Chem.* **1987**, *51*, 2421-2427; c) M. Imuta, H. Ziffer, Microbial Reduction of a Series of Substituted Benzils; Optical Properties and Nuclear Magnetic Resonance Spectra of Products, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 3319-3323.

[20] a) R. Chênevert, S. Thiboutot, Baker´s Yeast Reduction of 1,2-Diketones; Preparation of Pure (*S*)-(–)-2-Hydroxy-1-phenyl-1-propanone, *Chemistry Lett.* **1988**, 1191-1192; b) N. O. Mahmoodi, H: G. Mohammadi, Enantio-, Regio- and Chemoselective Reduction of Aromatic α-Diketones by Baker´s Yeast, *Monatsh. Chemie* **2003**, *134*, 1283-1288.

[21] D. Enders, K. Breuer, Addition of Acyl Carbanion Equivalents to Carbonyl Groups and Enones, in *Comprehensive Asymmetric Catalysis, Vol 2* (Hrsg.: E. N. Jacobson, A. Pfaltz, H. Yamamoto), Springer, Berlin, **1999**, 1093-1102.

[22] a) J. S. Buck, W. S. Ide, Mixed Benzoins I, *J. Am. Chem. Soc.* **1930**, *52*, 220-224; b) J. S. Buck, W. S. Ide, Mixed Benzoins II, *J. Am. Chem. Soc.* **1930**, *52*, 4107-4109.

[23] J. S. Buck, W. S. Ide, Mixed Benzoins; The Structure of Some Unsymmetrically Substituted Desoxybenzoins, *J. Am. Chem. Soc.* **1931**, *53*, 1536-1542.

[24] a) H. D. Law, Electrolytic Reduction; I. Aromatic Aldehydes, *J. Chem. Soc.* **1906**, *89*, 1512-1519; b) G. Semerano, La riduzione della desossibenzoina e della benzoina al catodo a goccia di mercurio ed i problemi ad essa relativi, *Gazz. Chim. Ital.* **1935**, *65*, 273-288; c) G. Sembrano, Proprietà ossido-riduttive delle aldeidi e condensazione benzoinica, *Gazz. Chim. Ital.* **1941**, *71*, 447-461; c) L. Holleck, H. Marsen, Der Substituenten-einfluß auf das polarographische Verhalten von Benzaldehyden, *Z. Elektrochem.* **1953**, *57*, 944-955; d) K. W. Merz, D. Plauth, Benzoinkondensationen mit 4-Acetylamino-benzaldehyd, *Chem. Ber.* **1957**, *90*, 1744-1757.

[25] a) A. J. Lapworth, Reactions Involving the Addition of Hydrogen Cyanide to Carbon Compounds, *J. Chem. Soc.* **1903**, 995-1005; b) A. J. Lapworth, Reactions Involving the Addition of Hydrogen Cyanide to Carbon Compounds; Part II. Cyanohydrins Regarded as Complex Acids, *J. Chem. Soc.* **1904**, 1206-1214; c) J. P. Kuebrich, R. L. Schowen, M.-s. Wang, M. E. Lupes, The Mechanism of Benzoin Condensation, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 1214-1220.

[26] a) M. Luis, The Interconversion of Mixed Benzoins, *J. Chem. Soc.* **1932**, 2547-2550; b) H. H. Weinstock, R. C. Fuson, The Interconversion of Mixed Benzoins, *J. Am. Chem. Soc.* **1936**, *58*, 1986-1988; c) R. P. Barnes, V. J. Tulane, Interconversion of Mixed Benzoins, *J. Am. Chem. Soc.* **1941**, *63*, 867-868.

[27] (a) T. Ugai, R. Tanaka, T. Dokawa, *J. Pharm. Soc. Jpn*. **1943**, *63*, 296-300; (b) R. Breslow, On the Mechanism of Thiamine Action; IV. Evidence from Studies on Model Systems, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 3719-3726.

[28] a) J. C. Sheehan, D. H. Hunneman, Homogeneous Asymmetric Catalysis, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 3666-3667; b) J. C. Sheehan, T. Hara, Asymmetric Thiazolium Salt Catalysis of the Benzoin Condensation, *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1196-1199; c) D. Enders, K. Breuer, J. H. Teles, A Novel Asymmetric Benzoin Reaction Catalyzed by a Chiral Triazolium Salt, *Helv. Chim. Acta* **1996**, *79*, 1217-1221; d) R. L. Knight, F. J. Leeper, Comparison of Chiral Thiazolium and Triazolium Salts as Asymmetric Catalysts for the Benzoin Condensation, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 1891-1893; e) D. Enders, U. Kallfass, Ein effizienter nucleophiler Carben-Katalysator für die asymmetrische Benzoinkondensation, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 1822-1824; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1743-1745.

[29] Die die Benzoin-Kondensation katalysierenden fünfgliedrigen, heterocyclischen, organischen Salze reagieren offenbar nach zwei unterschiedlichen Mechanismen: Thiamin und andere Thiazolium-Salze katalysieren die Reaktion nach einem ionischen Mechanismus [M. J. White, F. J. Leeper, Kinetics of Thiazolium Ion-Catalyzed Benzoin Condensation, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 5124-5131.] Zumindest für Triazolium-Salze scheint ein Mechanismus, bei dem die reaktive Spezies ein Carben ist, gesichert [a) D. Enders, K. Breuer, G. Raabe, J. Runsink, J. H. Teles, J.-P. Melder, K. Ebel, S. Brode, Darstellung, Struktur und Reaktivität von 1,3,4-Triphenyl-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-5-yliden, einem neuen stabilen Carben, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 1119-1122; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 2278-2280; b) Ref. 28e]

[30] A. Miyashita, A. Kurachi, Y. Matsuoka, N. Tanabe, Y. Suzuki, K.-i. Iwamoto, T. Higashino, Synthesis and Reactivities of 1,3-Dimethyl-2-(α-hydroxybenzyl)imidazolium and 1,3-Dimethyl-2-(α-hydroxybenzyl)benz-imidazolium Iodides, *Heterocycles* **1997**, *44*, 417-426.

[31] Der Mechanismus nach Breslow[27b] ist weitestgehend akzeptiert. Es soll aber nicht verschwiegen werden, dass einige Forschergruppen von einem Mechanismus ausgehen, bei dem die Kondensation durch ein Dimer der eingesetzten heterocyclischen Verbindung katalysiert wird: a) J. Castells, F. López-Calahorra, L. Domingo, Postulation of Bis(thiazolin-2-ylidene)s as the Catalytic Species in the Benzoin Condensation Catalyzed by a Thiazolium Salt Plus Base, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4433-4436; b) F. López-Calahorra, R. Rubieres, A Kinetic Study by NMR of Benzoin Condensation Catalyzed by Thiazolium Salts in Mild Basic Conditions: A Second Order Process in Both Aldehyde and Pre-Catalyst, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 9713-9728; c) J. Marti, F. López-Calahorra, J. M. Bofill, A Theoretical Study of Benzoin Condensation, *J. Mol. Struct. (Theochem)* **1995**, *339*, 179-194; d) F. López-Calahorra, E. Castro, A. Ochoa, J. Marti, Further Evidences About the Role of Bis(thiazolin-2-ylidene)s as the Actual Catalytic Species in the Generalised Benzoin Condensation, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 5019-5022; e) K. Motesharei, D. C. Myles, Multistep Synthesis on the Surface of Self-Assembled Thiolate Monolayers on Gold: Probing the Mechanism of the Thiazolium-Promoted Acyloin Condensation, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 6674-6675.

[32] a) H. Stetter, R. Y. Rämsch, H. Kuhlmann, Über die präparative Nutzung der Thiazoliumsalz-katalysierten Acyloin- und Benzoin-Bildung; I. Herstellung von einfachen Acyloinen und Benzoinen, *Synthesis* **1976**, 733-735; b) H. Stetter, G. Dämbkes, Über die präparative Nutzung der Thiazoliumsalz-katalysierten Acyloin- und Benzoin-Bildung; II. Herstellung unsymmetrischer Acyloine und α-Diketone, *Synthesis* **1977**, 403-404; c) H. Stetter, R. Y. Rämsch, Über die präparative Nutzung der Thiazoliumsalz-katalysierten Acyloin- und Benzoin-Bildung; IV. Herstellung von Acyloinen mit funktionellen Gruppen, *Synthesis* **1981**, 477-478.

[33] a) X. Linghu, J. S. Johnson, Kinetic Control in Direct α-Silyloxy Ketone Synthesis: A New Regiospecific Catalyzed Cross Silyl Benzoin Reaction, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 2638-2640; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 2534-2536; b) X. Linghu, D. A. Nicewicz, J. S. Johnson, Tandem Carbon-Carbon Bond Constructions via Catalyzed Cyanation/Brook Rearrangement/C-Acylation Reactions of Acylsilanes, *Organic Lett.* **2002**, *4*, 2957-2960.

[34] J. Brussee, F. Dofferhoff, C. G. Kruse, A. van der Gen, Synthesis of Optically Active Ethanolamines, *Tetrahedron* **1990**, *46*, 1653-1658.

[35] a) M. Hayashi, T. Matsuda, N. Oguni, Enantioselective Trimethylsilylcyanation of Some Aldehydes Promoted by Modified Sharpless Catalyst, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1990**, 1364-1365; b) M. Hayashi, T. Inoue,

Y. Miyamoto, N. Oguni, Asymmetric Carbon-Carbon Bond Formation Reactions Catalyzed by Chiral Schiff Base-Titanium Alkoxide Complexes, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 4385-4398.

[36] a) L. Rosenthaler, Über die Verbreitung emulsinartiger Enzyme, *Arch. Pharm.* **1913**, *251*, 56-84; b) W. Becker, U. Benthin, E. Eschenhof, E. Pfeil, Zur Kenntnis der Cyanhydrinsynthese II; Reindarstellung und Eigenschaften der Oxynitrilase aus bitteren Mandeln, *Biochem. Z.* **1963**, *337*, 156-166; c) W. Becker, E. Pfeil, Continuous Synthesis of Optically Active α-Hydroxynitriles, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 4299-4300; d) F. Effenberger, T. Ziegler, S. Förster, Enzymkatalysierte Cyanhydrin-Synthese in organischen Lösungsmitteln, *Angew. Chem.* **1987**, *99*, 491-492; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1987**, *26*, 458-460; V. I. Ognyanov, V. K. Datcheva, K. S. Kyler, Preparation of Chiral Cyanohydrins by an Oxynitrilase-Mediated Transcyanation, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 6992-6996.

[37] A. Clerici, O. Porta, Reductive Coupling of Benzoylcyanide and Carbonyl Compounds by Aqueous Ti(III) Ions; A New Convenient and Selective Access to the Less Stable Mixed Benzoins, *J. Org. Chem*. **1993**, *58*, 2889-2893.

[38] a) R. E. Lutz, J. W. Baker, 1,2-Diphenyl Amino Ketones and Alkohols; Condensation of Amines with Unsymmetrically Substituted Benzoins and Related Reactions, *J. Org. Chem.* **1956**, *21*, 49-60; b) R. T. Arnold, R. C. Fuson, A New Synthesis of Mixed Benzoins; Second Paper, *J. Am. Chem. Soc.* **1936**, *58*, 1295-1296.

[39] a) T. van Es, O. G. Backeberg, A New Synthesis of *para*-Substituted Benzils, and Preparation of Some of the Corresponding Benzoins, *J. Chem. Soc.* **1963**, 1371-1377; b) S. M. Heilmann, J. K. Rasmussen, H. K. Smith, Reduction of Unsymmetrical Benzils Using Sodium Dithionite, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 987-992.

[40] F. Jourdan, Zersetzung benzilartiger Körper durch Cyankalium, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1883**, *16*, 658-560.

[41] J. P. Kuebrich, R. L. Schowen, Chemistry of the Active Aldehyde Intermediate, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 1220-1223.

[42] A. S. Demir, Ö. Reis, A Convenient and Selective Synthesis of Unsymmetrical Benzoins via the Cyanide Ion Catalyzed Cleavage of Benzils, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 3803-3811.

[43] a) C. Neuberg, F. F. Nord, Phytochemische Reduktion von Diketonen, *Chem. Ber.* **1919**, *52*, 2248-2254; b) W. Acklin, Z. Kis, V. Prelog, Reaktionen mit Mikroorganismen; XIII. Mitteilung; Über die stereospezifische Reduktion von Benzoin und Benzil mit *Curvularia falcata*, *Croat. Chem. Acta* **1965**, *37*, 11-15.

[44] D. Buisson, S. El Baba, R. Azerad, Yeast-Catalyzed Asymmetric Reduction of Benzil and Benzoin to Hydrobenzoin, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 4453-4454.

[45] a) R. Maruyama, M. Nishizawa, Y. Itoi, S. Ito, M. Inoue, Isolation and Expression of a *Bacillus cereus* Gene Encoding Benzil Reductase, *Biotech. Bioengin.* **2001**, *75*, 630-633; b) R. Maruyama, M. Nishizawa, Y. Itoi, S. Ito, M. Inoue, The Enzyme with Benzil Reductase Activity Conserved from Bacteria to Mammals, *J. Biotech.* **2002**, *94*, 157-169; c) T. Saito, R. Maruyama, S. Ono, N. Yasukawa, K.-i. Kodaira, M. Nishizawa, S. Ito, M. Inoue, Asymmetric Reduction of Benzil to (*S*)-Benzoin with Whole Cells of *Bacillus cereus*, *Appl. Biochem. Biotech.* **2003**, *111*, 185-190.

[46] SDR: Short-chain dehydrogenases/reductases; a) B. Persson, M. Krook, H. Jörnvall, Characteristics of Short-Chain Alcohol Dehydrogenases and Related Enzymes, , *Eur. J. Biochem.* **1991**, *200*, 537-543; b) H. Jörnvall, B. Persson, M. Krook, S. Atrian, R. Gonzàlez-Duarte, J. Jeffery, D. Gosh, Short-chain dehydrogenases/ reductases, *Biochem.* **1995**, *34*, 6003-60013.

[47] a) R. Wilcocks, O. P. Ward, S. Collins, N. J. Dewdney, Y. Hong, E. Prosen, Acyloin Formation by Benzoylformate Decarboxylase from *Pseudomonas putida*, *Appl. Environ. Microbiol.* **1992**, *58*, 1699-1704; b) R. Wilcocks, O. P. Ward, Factors Affecting 2-Hydroxypropiophenone Formation by Benzoylformate Decarboxylase from *Pseudomonas putida*, *Biotechnol. Bioeng.* **1992**, *39*, 1058-1063; c) E. Prosen, O. P. Ward, Optimisation of Reaction Conditions for Production of *S*-(–)-2-Hydroxypropiophenone by *Acinetobacter calcoaceticus*, *J. Indust. Microbiol.* **1994**, *13*, 287-291.

[48] a) H. Iding, P. Siegert, K. Mesch, M. Pohl, Application of α-Keto Acid Decarboxylases in Biotransformations, *Biochim. Biophys. Acta* **1998**, *1385*, 307-322; b) H. Iding, T. Dünnwald, L. Greiner, A. Liese, M. Müller, P. Siegert, J. Grötzinger, A. S. Demir, M. Pohl, Benzoylformate Decarboxylase from *Pseudomonas putida* as Stable Catalyst for the Synthesis of Chiral 2-Hydroxy Ketones, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 1483-1495; c) T. Dünnwald, A. S. Demir, P. Siegert, M. Pohl, M. Müller, Enantioselective Synthesis of (*S*)-2-Hydroxy-propanone Derivatives by Benzoylformate Decarboxylase Catalyzed C-C Bond Formation, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 2161-2170.

[49] a) B. González, R. Vicuňa, Benzaldehyde Lyase, a Novel Thiamine PP_i-Requiring Enzyme, from *Pseudomonas fluorescens* Biovar I, *J. Bacteriol.* **1989**, *171*, 2401-2405; b) P. Hinrichsen, I. Gómez, R. Vicuňa, Cloning and Sequencing of the Gene Encoding Benzaldehyde Lyase from *Pseudomonas fluorescens* Biovar I, *Gene* **1994**, *144*, 137-138.

[50] A. S. Demir, M. Pohl, E. Janzen, M. Müller, Enantioselective Synthesis of Hydroxy Ketones Through Cleavage and Formation of Acyloin Linkage; Enzymatic Kinetic Resolution via C-C Bond Cleavage, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2001**, 633-635.

[51] a) A. S. Demir, T. Dünnwald, H. Iding, M. Pohl, M. Müller, Asymmetric Benzoin Reaction Catalyzed by Benzoylformate Decarboxylase, *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 4769-4774; b) A. S. Demir, Ö. Şeşenoglu, E. Eren, B. Hosrik, M. Pohl, E. Janzen, D. Kolter, R. Feldmann, P. Dünkelmann, M. Müller, Enantioselective Synthesis of α-Hydroxy Ketones via Benzaldehyde Lyase-Catalyzed C-C Bond Formation Reaction, *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 96-103.

[52] a) F. Jordan, Current Mechanistic Understanding of Thiamin Diphosphate-Dependent Enzymatic Reactions, *Nat. Prod. Rep.* **2003**, *20*, 184-201; b) R. Kluger, J. F. Lam, J. P. Pezacki, C.-M. Yang, Diverting Thiamin from Catalysis to Destruction; Mechanism of Fragmentation of *N*(1')-Methyl-2-(1-hydroxybenzyl)thiamin, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 11383-11389; c) R. Kluger, Lessons from Thiamin-Watching, *Pure Appl. Chem.* **1997**, *69*, 1957-1967; d) D. Kern, G. Kern, H. Neef, K. Tittman, M. Killenberg-Jabs, C. Wikner, G. Schneider, G. Hübner, How Thiamine Diphoshate is Activated in Enzymes, *Science* **1997**, *275*, 67-70; e) E. S. Polovnikova, M. J. McLeish, E. A. Sergienko, J. T. Burgner, N. L. Anderson, A. K. Bera, F. Jordan, G. L. Kenyon, M. S. Hasson, Structural and Kinetic Analysis of Catalysis by Thiamin Diphosphate-Dependent Enzyme, Benzoylformate Decarboxylase, *Biochem.* **2003**, *42*, 1820-1830.

[53] a) R. V. Muralidhar, R. Marchant, P. Nigam, Lipases in Racemic Resolutions, *J. Chem. Technol. Biotechnol.* **2001**, *76*, 3-8; b) F. Theil, Lipase-Supported Synthesis of Biologically Active Compounds, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2203-2227.

[54] A. S. Demir, H. Hamamci, C. Tanyeli, I. M. Akhmedov, F. Doganel, Synthesis and *Rhizopus oryzae* Mediated Enantioselective Hydrolysis of α-Acetoxy Aryl Alkyl Ketones, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 1673-1677.

[55] a) Y. Aoyagi, N. Agata, N. Shibata, M. Horiguchi, R. M. Williams, Lipase TL®-Mediated Kinetic Resolution of Benzoin: Facile Synthesis of (1*R*,2*S*)-*erythro*-2-Amino-1,2-diphenylethanol, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 10159-10162; b) Y. Aoyagi, A. Iijima, R. M. Williams, Asymmetric Synthesis of [2,3-$^{13}C_2$,^{15}N]-4-Benzyloxy-5,6-diphenyl-2,3,5,6-tetrahydro-4*H*-oxazine-2-one via Lipase TL-Mediated Kinetic Resolution of Benzoin: General Procedure for the Synthesis of [2,3-$^{13}C_2$,^{15}N]-*L*-Alanine, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8010-8014.

[56] A. S. Demir, H. Hamamci, Ö. Şeşenoglu, R. Neslihanoglu, B. Asikoglu, D. Capanoglu, Fungal Deracemisation of Benzoin, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 6447-6449.

[57] a) M. Antolini, A. Bozzoli, C. Ghiron, G. Kennedy, T. Rossi, A. Urini, Analogues of 4,5-Bis(3,5-dichlorphenyl)-2-trifluormethyl-1*H*-imidazole as Potent Antibacterial Agent, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 1023-1028; b) M. A. Schuerman, K. I. Keverline, R. G. Hiskey, Chiral Synthesis of *L*-γ-Carboxyglutamic Acid (*L*-Gla), *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 825-828; c) N. A. Meanwell, J. L. Romine, M. J. Rosenfeld, S. W. Martin, A. K. Trehan, J. J. K. Wright, M. F. Malley, J. Z. Gougoutas, C. L. Brassard, J. O. Buchanan, M. E. Federici, J. S. Fleming, M. Gamberdella, K. S. Hartl, G. B. Zavoico, S. M. Seiler, Nonprostanoid Prostacyclin Mimetics; 5. Structure-Activity Relationships Associated with [3-[4-(4,5-Diphenyl-2-oxazolyl)-5-oxazolyl] phenoxy]acetic Acid, *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 3884-3903; d) P. A. Procopiou, C. D. Draper, J. L. Hudson, G. G. A. Inglis, B. C. Ross, N. S. Watson, Inhibitors of Cholesterol Biosynthesis; 2. 3,5-Dihydroxy-7-(*N*-pyrrolyl)-6-heptenoates, a Novel Series of HMG-CoA Reductase Inhibitors, *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 3658-3662; e) N. V. Harris, C. Smith, M. J. Ashton, A. W. Bridge, R. C. Bush, E. C. J. Coffee, D. I. Dron, M. F. Harper, D. J. Lythgoe, C. G. Newton, D. Riddell, Acyl-CoA: Cholesterol *O*-Acyl Transferase (ACAT) Inhibitors; 1. 2-(Alkylthio)-4,5-diphenyl-1*H*-imidazoles as Potent Inhibitors of ACAT, *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 4384-4392; f) F. A. Khalifa, N. A. Ismail, A. H. H. Elghandour, H. F. Zohdi, Benzoin in Heterocyclic Synthesis: Synthesis and Reactions of 4-Cyano-2,3-diphenyl-2*H*-pyrrol-5-thione, *Tetrahedron* **1991**, *47*, 8243-8250; g) P. C. Gogoi, J. C. S. Kataky, Bridgehead Nitrogen Heterocycles ; Part-II: Synthesis of Some Fused, Heterocyclic Systems from 4-Amino-3-(2,4-dichlorophenyl)-5-mercapto-1,2,4-*s*-triazoles, *Heterocycles* **1990**, *31*, 2147-2152; h) Y. Yuki, K. Saigo, K. Tachibana, M. Hasegawa, Novel Chiral Stationary Phases for the Resolution of Enantiomers of Amino Acids by Ligand Exchange Chromatography, *Chemistry Lett.* **1986**, 1347-1350; i) D. I. Brahmbhatt, B. H. Bhide, Synthesis of 3,4-Diphenylisocoumarins Through Acid-Catalysed Condensation of Benzoin with Aromatic Acids, *Ind. J. Chem.* **1984**, *23B*, 889-890; j) M. W. Winkley, G. R. Wendt (American Home Products Corporation), Aminoalkyl Ethers of 2,2'- and 3,3'-Dihydroxydesoxybenzoin, US Patent 4001216, **1977** [*Chemical Abstracts*, **1977**, *87*, P39315c]; k) J. C. Sheehan, F. S. Guziec, The 4,5-Diphenyl-4-oxazolin-2-one Ring System as an Amine Protecting Group, *J. Am. Chem. Soc*. **1972**, *94*, 6561-6562; L) R. Kuhn, E. F. Möller, G. Wendt, Über 4,4'-Diamino-benzil und seine Einwirkung auf Bakterien, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1943**, *76*, 405-412.

[58] Y. Leblanc, J. Y. Gauthier, D. Ethier, J. Guay, J. Mancini, D. Riendeau, P. Tagari, P. Vickers. E. Wong, P. Prasit, Synthesis and Biological Evaluation of 2,3-Diarylthiophenes as Selective COX-2 Inhibitors, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1995**, *5*, 2123-2128.

[59] M. C. Pirrung, J. C. Bradley, Comparison of Methods for Photochemical Phosphoramidite-Based DNA Synthesis, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6270-6276.

[60] R. A. Lee (E. I. Du Pont de Nemours and Company), Positive Working Photosensitive Benzoin Esters, US Patent 4469774, **1984** [*Chemical Abstracts*, **1984**, *101*, P201566s].

[61] Eine Übersicht über die enzymatische Acyloin-Kondensation mittels ThDP-abhängiger Enzyme liefert: M. Pohl, B. Lingen, M. Müller, Thiamin Diphosphate as a Versatile Cofactor for Asymmetric C-C Bond Formation, *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 5288-5295.

[62] Z. Guo, A. Goswami, K. D. Mirfakhrae, R. N. Patel, Asymmetric Acyloin Condensation Catalyzed by Phenylpyruvate Decarboxylase, *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 4667-4675; Z. Guo, A. Goswami, V. B. Nanduri, R. N. Patel, Asymmetric Acyloin Condensation Catalysed by Phenylpyruvate Decarboxylase; Part 2: Substrate Specifity and Purification of the Enzyme, *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 571-577.

[63] N. J. Turner, Applications of Transketolases in Organic Synthesis, *Curr. Opin. Biotechnol.* **2000**, *11*, 527-531.

[64] a) G. Sprenger, U. Schörken, T. Wiegert, S. Grolle, A. A. de Graaf, S. V. Taylor, T. P. Begley, S. Bringer-Meyer, H. Sahm, Identification of Thiamin-Dependent Synthase in *Escherichia coli* required for the Formation of the 1-Deoxy-*D*-xylulose 5-Phosphate Precursor to Isoprenoids, Thiamin, and Pyridoxol, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, *Biochemistry* **1997**, *94*, 12857-12862; b) S. Hecht, K. Kis, W. Eisenreich, S. Amslinger, J. Wungsintaweekul, S. Herz, F. Rohdich, A. Bacher, Enzyme-Assisted Preparation of Isotope-Labeled 1-Deoxy-*D*-xylulose 5-Phosphate, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 3948-3952; c) F. Rohdich, K. Kis, A. Bacher, W. Eisenreich, The Non-Mevalonate Pathway of Isoprenoids: Genes, Enzymes, and Intermediates, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2001**, *5*, 535-540.

[65] a) D. Chipman, Z. Barak, J. V. Schloss, Biosynthesis of 2-Aceto-2-hydroxy Acids: Acetolactate Synthases and Acetohydroxyacid Synthases, *Biochim. Biophys. Acta* **1998**, *1385*, 401-419; b) D. H. G. Crout in *Biosynthesis of Branched Chain Amino Acids* (Hrsg.: Z. Barak, D. Chipman, J. V. Schloss), VCH, Weinheim, Deutschland, **1990**, 199-242.

[66] a) M. Pohl, Protein Design on Pyruvate Decarboxylase (PDC) by Site Directed Mutagenesis, *Adv. Biochem. Eng./Biotechnol.* **1997**, *58*, 16-43; b) C. Neuberg, J. Hirsch, Über ein Kohlenstoffketten knüpfendes Ferment (Carboligase), *Biochem. Z.* **1921**, *115*, 282-310; c) C. Neuberg, H. Ohle, Zur Kenntnis der Carboligase; IV. Mitteilung: Weitere Feststellungen über die biosynthetische Kohlenstoffkettenverknüpfung beim Gärungsvorgange, *Biochem. Z.* **1922**, *128*, 610-618; d) G. Hildebrandt, W. Klavehn, Manufacture of *Levo*-1-Phenyl-2-methylaminopropanol-1, US-Patent 1956950, **1934**, [*Chem. Abs.* **1934**, *28*, 40723]; H. Pfanz, D. Heise, Phenylmethylaminopropanol, DDR-Patent 13683, **1957**, [*Chem. Abs.* **1959**, *53*, 8533d]

[67] S. Bornemann, D. H. G. Crout, H. Dalton, V. Kren, M. Lobell, G. Dean, N. Thomson, M. M. Turner, Stereospecific Formation of *R*-Aromatic Acyloins by *Zymomonas mobilis* Pyruvate Decarboxylase, *J. Chem. Soc.*, *Perkin Trans. 1* **1996**, 425-430.

[68] M. Baumann, Charakterisierung von Punktmutanten der Benzoylformiatdecarboxylase aus *Pseudomonas putida*, *Diplomarbeit*, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, **2000**: Bei der Umsetzung von Benzaldehyd und 2-Methylbenzaldehyd in der Gegenwart des Enzyms BFD H281A konnte das Kreuzkupplungsprodukt 2-Hydroxy-2-(2-methylphenyl)-1-phenyl-ethanon nachgewiesen werden.

[69] A. S. Demir, *persönliche Mitteilungen*: Die Umsetzung von 2-Furyl-aldehyd und Benzaldehyd in der Gegenwart des Enzyms BAL lieferte alle vier möglichen Kupplungsprodukte. Der *ee*-Wert mit dem die Produkte erhalten wurden, wurde nicht untersucht.

[70] BFD H281A: Entsprechend der in der Mikrobiologie gebräuchlichen Nomenklatur bezeichnet diese Abkürzung eine Mutante der Benzoylformiat-decarboxylase, bei welcher die Aminosäure Histidin, die sich in der Position 281 der Aminosäuresequenz des Enzyms befindet, gegen die Aminosäure Alanin ausgetauscht ist.

[71] A. Nitsche, Enzymkatalysierte Synthese chiraler unsymmetrischer Benzoine, *Diplomarbeit*, Fachhochschule Aachen, Abteilung Jülich, **2001**.

[72] Die Benzoin-Kondensation zwischen zwei unterschiedlichen Aldehyden liefert acht verschiedene Produkte, wenn man die Bildung der jeweiligen Enantiomere berücksichtigt. Auch wenn die Enantiomerenreinheit, mit welcher ein Produkt bei einer Synthese erhalten wird, grundsätzlich von entscheidender Bedeutung ist, wird zum besseren Verständnis hier und im Folgenden weiter von vier möglichen Reaktionsprodukten die Rede sein. An den relevanten Stellen werden die erzielten Enantiomerenüberschüsse im Text oder in Tabellen aufgeführt. Mit einigen wenigen Ausnahmen sind diese so hoch, dass die ausschließliche Berücksichtigung der vier (*R*)-Produkte keine Ungenauigkeit der Betrachtung darstellt.

[73] Wie die Untersuchungen gezeigt haben, kann die prozentuale Produktverteilung mit einer Genauigkeit von ± 2 % bestimmt werden. Für die bestimmten Umsätze kann allerdings ein relativer Fehler von bis zu ± 20 % nicht ausgeschlossen werden. Da die Umsätze über den Restanteil der eingesetzten aromatischen Aldehyde bestimmt werden, nimmt der Fehler mit zunehmendem Umsatz ab.

[74] Aus reaktionstechnischer Sicht wäre eine Betrachtung der Umsätze und Selektivitäten nach gleichen Reaktionszeiten sinnvoll. Vor allem die Bestimmung von Anfangsreaktionsgeschwindigkeit und –selektivität würde wertvolle Informationen liefern. Siehe hierzu auch Kapitel 4 „Zusammenfassung und Diskussion“.

[75] Es wurde nicht untersucht, ob es sich hierbei um den Gleichgweichtsumsatz handelt. Es ist nicht auszuschließen, dass das Enzym zum Zeitpunkt der Messung vollständig inaktiv war.

[76] B. Lingen, J. Grötzinger, D. Kolter, M.-R. Kula, M. Pohl, Improving the Carboligase Activity of Benzoylformate Decarboxylase from *Pseudomonas Putida* by a Combination of Directed Evolution and Site-Directed Mutagenesis, *Protein Eng.* **2002**, *15*, 585-593.

[77] B. Lingen, D. Kolter-Jung, P. Dünkelmann, R. Feldmann, J. Grötzinger, M. Pohl, M. Müller, Alteration of the Substrate Specifity of Benzoylformate Decarboxylase from *Pseudomonas putida* by Directed Evolution, *ChemBioChem* **2003**, *4*, 721-726

[78] Die exakte chemische Bezeichnung, der als Mosher-Säure-chlorid bezeichneten Verbindung, lautet 3,3,3-Trifluor-2-methoxy-2-phenyl-propionyl-chlorid. Durch Veresterung von chiralen Substanzen mit diesem Chlorid oder auch mit der freien Carbonsäure wird häufig die Bestimmung der absoluten Konfiguration möglich. Dies geschieht mit Hilfe von NMR-Messungen durch Betrachtung der Unterschiede in den chemischen Verschiebungen der Atome der Diastereomere, die bestimmten Gesetzmäßigkeiten folgen. Zur Bestimmung der absoluten Konfiguration von symmetrischen Benzoinen durch ^{1}H- und ^{13}C-NMR-Experimente eignet sich diese Methode aufgrund zu geringer Unterschiede in den chemischen Verschiebungen nicht. Bei Untersuchungen mit (*R*)-Benzoin und (*R*)-3,3'-Dimethoxybenzoin lagen die Unterschiede der Verschiebungen im Bereich der Messgenauigkeit (^{1}H: ± 0.02 ppm; ^{13}C: ± 0.05 ppm). Im vorliegenden Fall sollen die dargestellten Diastereomere lediglich zur Bestimmung des Enantiomerenüberschusses mittels NMR-Messung genutzt werden. a) J. A. Dale, D. L. Dull, H. S. Mosher, α-Methoxy-α-trifluoromethylphenylacetic Acid, A Versatile Reagent for the Determination of Enantiomeric Composition of Alcohols and Amines, *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 2543-2549; b) J. A. Dale, H. S. Mosher, Nuclear Magnetic Resonance Enantiomer Reagents; Configurational Correlations via Nuclear Magnetic Resonance Chemical Shifts of Diastereomeric Mandelate, *O*-Methylmandelate, and α-Methoxy-α-trifluoromethylphenylacetate (MTPA) Esters, *J. A. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 512-519; c) S. K. Latypov, J. M. Seco, E. Quiñoá, R. Riguera, MTPA vs MPA in the

Determination of the Absolute Configuration of Chiral Alcohols by ^{1}H NMR, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8569-8577; S. K. Latypov, N. F. Galiullina, A. V. Aganov, V. E. Kataev, R. Riguera, Determination of the Absolute Stereochemistry of Alcohols and Amines by NMR of the Group Directly Linked to the Chiral Derivatizing Reagent, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 2231-2236.

[79] Dass die Racemisierung bei der Veresterung erfolgt und nicht etwa daraus resultiert, dass das Benzoin schon vor der Reaktion in racemischer Form vorliegt, ist zusätzlich dazu, dass ein optischer Drehwert gemessen wird, auch dadurch bewiesen, dass bei der Umsetzung des enantiomer angereicherten Benzoins mit dem (*R*)-Mosher-Säurechlorid der (*S*,*R*)-konfigurierte Ester mit einem Enantiomerenüberschuss von 15 % gebildet wird, während die Umsetzung mit dem (*S*)-Mosher-Säurechlorid nicht den zu erwartenden (*R*,*R*)-konfigurierten Ester sondern das (*R*,*S*)-Produkt mit einem Enantiomerenüberschuss von 15 % liefert.

[80] Die Methode zur Synthese von unsymmetrischen Benzoinen nach *Hünig et al*. eignet sich zur Darstellung jener Verbindungen in racemischer Form, die auch bei der enzymatischen Synthese als (*R*)-Produkte erhalten werden. Die Generierung der Isomere dieser Verbindungen nach dieser Methode gelingt aus energetischen Gründen nur in bestimmten Fällen. Siehe hierzu auch Kapitel 3.6.1.

[81] a) G. Snatzke, Circulardichroismus und optische Rotationsdispersion – Grundlagen und Anwendung auf die Untersuchung der Stereochemie von Naturstoffen, *Angew. Chem.* **1968**, *80*, 15-26; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1968**, *7*, 14-25; b) G. Snatzke, *Circular Dichroism: An Introduction* in *Circular Dichroism* (Hrsg.: K. Nakanishi, N. Berova, R. W. Woody), VCH, Weinheim, New York, **1994**, 1-38.

[82] Wenn zwei oder mehr stark absorbierende Chromophore in einer chiralen Umgebung räumlich nah zueinander angeordnet sind, kann es zu einer Interaktion ihrer elektrischen Übergangsdipolmomente kommen. Dies führt zu einer Aufspaltung der Energie-Niveaus der angeregten Zustände. Dieser als Exciton-Coupling bezeichnete Effekt äußert sich im CD-Spektrum durch eine direkte Folge eines starken positiven und eines starken negativen Cotton-Effektes (sog. CD-Dublett); N. Harada, K. Nakanishi, *Circular Dichroic Spectroscopy, Exciton Splitting in Organic Stereochemistry*, University Science Books, Mill Valley, Californien, USA, **1983**.

[83] a) Z. Pawelka, E. S. Kryachko, T. Zeegers-Huyskens, Theoretical and Experimental Study of the Conformational and Vibrational Properties of Benzoin, *Chemical Physics* **2003**, *287*, 143-153; b) C. W. N. Cumper, A. P. Thurston, Electric Dipole Moments and Molecular Conformations of Benzophenones, Benzils, Benzhydrols, and Benzoins, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. II* **1972**, 106-111; c) L. Joris, P. von R. Schleyer, Intramolecular Hydrogen Bonding in Aliphatic Hydroxy Ketones, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 4599-4611.

[84] Die Synthese des racemischen 4-Brom-2'-chlor-benzoins erfolgt entsprechend Ref. 14a,b.

[85] Ziel der Messreihe ist es, zu zeigen, dass sich unsymmetrische (*S*)-Benzoine durch die Racematspaltung *via* C-C-Bindungsspaltung darstellen lassen. Aus diesem Grund wird dem letzten verbleibenden analytischen Ansatz nochmals BAL zugefügt, um den vollständigen Umsatz des (*R*)-Benzoins **D22A2** zu erreichen. Eine Untersuchung der Ursache für den Rückgang des Enantiomerenüberschusses (Fehlmessung, Racemisierung; Rückreaktion) ist damit nicht mehr möglich.

[86] Bei sehr hohen pH-Werten ist das Reduktionspotential von Benzaldehyden nicht mehr pH-abhängig: L. Holleck, H. Marsen, Über den Chemismus der Carbonylgruppen-Reduktion aromatischer Aldehyde an der Quecksilbertropfelektrode, *Z. Elektrochem.* **1953**, *57*, 301-304.

[87] a) D. M. Coulson, W. R. Crowell, S. K. Tendick, Polarography of Carbonyl Compounds; III. Semi-Empirical and Empirical Relationships Between Structures and Half-Wave Potentials, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 1354-

1358; b) W. R. Crowell, D. M. Coulson, Polarography of Carbonyl Compounds; IV. Multiple Derivatives of Benzaldehyde and Acetophenone, *J. Phys. Chem.* **1963**, *67*, 734-736.

[88] Dafür dass hier eine Folge- und keine Neben-Reaktion auftritt, sprechen die folgenden Argumente: Entsprechend der MS-Spektren besitzen die bei der Umsetzung mit dem Aldehyd **45** entstehenden Produkte die molekularen Masse der entsprechenden unsymmetrischen Benzoine. Weiterhin weisen die MS-Spektren auch die für Benzoine typischen Fragmente auf. Zudem verlaufen die Kupplungen der Aldehyde **22** und **24** zu den symmetrischen Produkten normal.

[89] a) Elena Janzen, Die Benzaldehydlyase aus *Pseudomonas fluoreszens*; Biochemische Charakterisierung und Untersuchung von Struktur-Funktionsbeziehungen, *Dissertation*, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, **2003**; b) P. Siegert, M. Pohl, M. M. Keen, I. D. Pogozheva, G. L. Kenyon, M. J. McLeish, *Exploring the substrate specificity of benzoylformate decarboxylase, pyruvate decarboxylase, and benzaldehyde lyase*, in *Thiamine: Catalytic mechanisms in normal and disease states* (Hrsg: F. Jordan, M. S. Patel) Marcel Dekker, Inc., **2004**, 275-290.

[90] I. Nakanishi, S. Itoh, S. Fukuzumi, Electron-Transfer Properties of Active Aldehydes of Thiamin Coenzyme Models, and Mechanism of Formation of the Reactive Intermediates, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 2810-2818.

[91] Dieser Gedankenansatz greift auf Ergebnisse zurück, die bei der Untersuchung der BAL-katalysierten Synthese von (*R*)-2-Hydroxy-2-phenyl-propanon [(*R*)-2-HPP] aus Benzaldehyd und Acetaldehyd erhalten wurden. Die dabei gewonnenen kinetischen Daten scheinen zu belegen, dass durch das Enzym zunächst (*R*)-Benzoin aus zwei Molekülen Benzaldehyd generiert wird. (*R*)-Benzoin wird dann in Gegenwart von Acetaldehyd zu (*R*)-2-HPP umgesetzt. Siehe Ref. 96.

[92] a) K. S. Kim, Y. J. Lee, J. H. Kim, D. K. Sung, Synthesis of (+)-Polyoxamic Acid and *D*-Sorbitol from Simple Achiral Allylic Halides Employing (*S,S*)-Hydrobenzoin as a Chiral Source, *Chem. Comm.* **2002**, 1116-1117; b) M. Yasuda, K. Okamoto, T. Sako, A. Baba, Highly Stereoselective Addition to Alkoxy or Hydroxy Ketones Using an α-Stannyl Ester-Stannous Chloride System in a Chelation-Controlled Manner, *Chem. Comm.* **2001**, 157-158; c) H. Wildemann, P. Dünkelmann, M. Müller, B. Schmidt, A Short Olefin Metathesis-Based Route to Enantiomerically Pure Arylated Dihydropyrans and α,β-Unsaturated δ-Valero Lactones, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 799-804; d) F. A. Davis, M. S. Haque, R. M. Przeslawski, Asymmetric Synthesis of the Methyl and Benzyl Ethers of *erythro*-α,β-Diphenyl-β-hydroxyethanol and *erythro*-α,β-Diphenyl-β-hydroxyethylamine from (+)-(*S*)-Benzoin, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 2021-2024; e) A. Bieging, L.-X. Liao, D. V. McGrath, Hydrobenzoin-Based Rigid Chiral Polymer, *Chirality* **2002**, *14*, 258-263; f) T. Koike, K. Murata, T. Ikariya, Stereoselective Synthesis of Optically Active α-Hydroxy Ketones and *anti*-1,2-Diols via Asymmetric Transfer Hydrogenation of Unsymmetrically Substituted 1,2-Diketones, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3833-3836; g) K. Ishimaru, K. Monda, Y. Yamamoto, K.-y. Akiba, Novel Cationic Titanium(IV) Lewis Acid and Their Use in Asymmetric Aldol Reactions, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 727-734; h) R. SanMartin, R. Olivera, E. Martínez de Marigorta, E. Domínguez, A New General Method for the Synthesis of 4-Hydroxylated 3-Aryltetrahydroiso-quinolines, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 5361-5368; i) T. Suzuki, N. Yamagiwa, Y. Matsuo, S. Sakamoto, K. Yamaguchi, M. Shibasaki, R. Noyori, Catalytic Asymmetric Aldol Reaction of Ketones and Aldehydes Using Chiral Calcium Alkoxides, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4669-4671.

[93] Für einige dieser Reaktionen sind selektive Kreuzkupplungen bereits beschrieben worden: Acyloin-Kondensation: siehe Ref. 25; a) T. Matsumoto, M. Ohishi, S. Inoue, Selective Cross-Acyloin Condensation

Catalyzed by Thiazolium Salt; Formation of 1-Hydroxy 2-Ones from Formaldehyde and Other Adehydes, *J Org. Chem.* **1985**, *50*, 603-606; Pinakol-Kupplung: b) K. Takai, R. Morita, H. Matsushita, C. Toratsu, Cross-Pinacol-Type Coupling Reactions Between α,β-Unsaturated Ketones and Aldehydes with Low-Valent Metals, *Chirality* **2003**, *15*, 17-23; c) G. M. Robertson in *Comprehensive Organic Synthesis, Vol. 3* (Hrsg.: B. M. Trost, I. Flemming, G. Pattenden), Pergamon, Oxford, **1991**, 563-611; d) A. Clerici, O. Porta, A Novel Reaction Type Promoted by Aqueous Titanium Trichloride; Synthesis of Allylic Pinacols, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 1690-1694; e) J. H. Freudenberger, A. W. Konradi, S. F. Pederson, Intermolecular Pinacol Cross Coupling of Electronically Similar Aldehydes; An Efficient and Stereoselective Synthesis of 1,2-Diols Employing a Practical Vanadium(II) Reagent, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8014-8016; f) Z. Hou, K. Takamine, Y. Fujiwara, H. Taniguchi, Ytterbium Metal Mediated Synthesis of Symmetrical and Unsymmetrical Pinacols, *Chemistry Lett.* **1987**, 2061-2064; Tischtschenko-Reaktion: g) I. Lin, A. R. Day, A Study of the Mixed Tischtschenko Reaction, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 5133-5135; McMurry-Kupplung: J. E. McMurry, L. R. Krepski, Synthesis of Unsymmetrical Olefins by Titanium(0) Induced Mixed Carbonyl Coupling; Some Comments on the Mechanism of the Pinacol Reaction, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 3929-3930; Aldol-Reaktion: h) T. Darbre, M. Machuqueiro, Zn-Proline Catalyzed Direct Aldol Reaction in Aqueous Media, *Chem. Comm.* **2003**, 1090-1091.

[94] S. G. Gilbreath, C. M. Harris, T. M. Harris, Biomimetic syntheses of pretetramides; 1. Synthesis of pretetramides by tandem extension of a polyketide chain, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 6172-6179; Abweichend von der dort publizierten Vorschrift wurde eine stärker verdünnte Salzsäure (2 mol L^{-1}) verwendet. Zudem wurde das gewaschene Kieselgel vor der Verwendung mindestens 24 h lang in einem Trockenschrank bei 105°C getrocknet.

[95] Das Volumen an Protein-haltigem Eluat kann von Aufreinigung zu Aufreinigung um 25 % variieren. Deshalb unterliegen auch die Mengen an erhaltenem Lyophylisat großen Schwankungen.

[96] T. Stillger, Enantioselektive C-C Knüpfung mit Enzymen; Charakterisierung und reaktionstechnische Bearbeitung der Benzaldehydlyase aus *Pseudomonas fluorescens* Biovar I, *Dissertation*, Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität, Bonn, **2004**.

[97] Mit dem Protein-Gehalt[95] schwankt zwangsläufig auch die Aktivität pro Milligramm Lyophylisat. Die Reaktionszeiten bis zum maximalen Umsatz können deshalb variieren. Aus diesem Grund werden hier und im Folgenden keine absoluten Reaktionszeiten angegeben.

[98] Aufgrund von Signal-Überlappung ist die Anzahl der aufgeführten Signale niedriger als die Anzahl der im Molekül vorkommenden, chemisch nicht äquivalenten Kohlenstoff-Atome.